

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004264

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-062405  
Filing date: 05 March 2004 (05.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

04.03.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年    3 月    5 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 0 6 2 4 0 5  
Application Number:

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

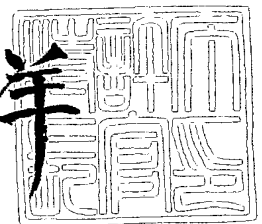
J P 2 0 0 4 - 0 6 2 4 0 5

出 願 人                      萬有製薬株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    4 月    7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号    出証特 2 0 0 5 - 3 0 3 0 8 7 8

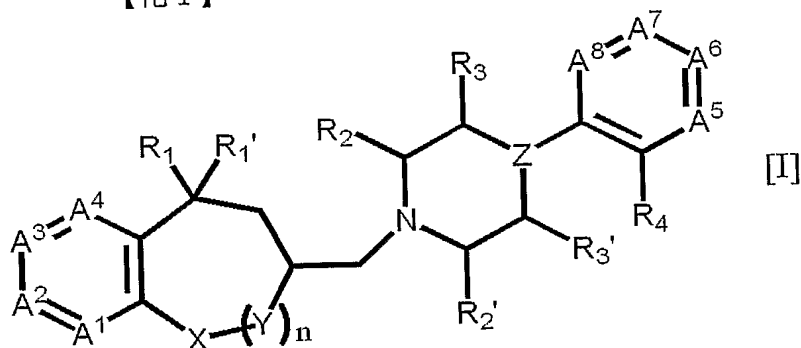
【書類名】 特許願  
【整理番号】 0410  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
                                内  
    【氏名】 高橋 博文  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
                                内  
    【氏名】 杉元 裕一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
                                内  
    【氏名】 吉住 隆  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
                                内  
    【氏名】 加藤 哲也  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
                                内  
    【氏名】 浅井 雅則  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
                                内  
    【氏名】 宮副 博  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000005072  
    【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社  
    【代表者】 平手 晴彦  
    【電話番号】 03(3270)3222  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 013077  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 [I]

【化 1】



【式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及び  $A^4$  は、各々独立して、 $-C(R^5)-$  又は  $-N-$  を表し、但し  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及び  $A^4$  のうち少なくとも 1 つは  $-N-$  であり、

$A^5$ 、 $A^6$ 、 $A^7$  及び  $A^8$  は、各々独立して、 $-C(R^6)-$  又は  $-N-$  を表し、

$R_1$  及び  $R_1'$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシアルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル  $C_1-6$  アルキルアミノ基、カルバモイルアミノ基、 $(C_1-6$  アルキル) カルバモイルアミノ基、ジ  $(C_1-6$  アルキル) カルバモイルアミノ基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_1$  及び  $R_1'$  が一緒になってオキソ基又は  $C_1-3$  アルキレンケタール基を形成し、

$R_2$  は、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_2$  と、 $R_2'$  若しくは  $R_3'$  とが一緒になって、 $C_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1-3$  アルキレン基を形成し、

$R_2'$  は、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_2'$  と、 $R_2$  若しくは  $R_3$  とが一緒になって、 $C_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1-3$  アルキレン基を形成し、

$R_3$  は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_3$  と、 $R_3'$  若しくは  $R_2'$  とが一緒になって、 $C_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1-3$  アルキレン基を形成し、

$R_3'$  は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_3'$  と、 $R_3$  若しくは  $R_2$  とが一緒になって、 $C_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1-3$  アルキレン基を形成し、

$R_4$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基、ハロゲン化  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシ  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルカル



ルボニル $C_1-6$ アルキルアミノ基若しくは $C_1-6$ アルキルスルホニル基を表すか、又は $Z$ が $-C(R_7)-$ である場合、 $R_4$ と $R_7$ とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')$  $-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')$  $-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')$  $-O-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')$  $-O-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは $-N(R_9)-CH(R_8)-$ を形成し、

$R_5$ は、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル基、 $C_1-6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル( $C_1-6$ )アルキルアミノ基又はシアノ基を表し、

$R_6$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルオキシ $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル $C_1-6$ アルキルアミノ基又は $C_1-6$ アルキルスルホニル基を表し、

$R_7$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルオキシ基を表すか、又は $R_7$ と $R_4$ とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')$  $-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')$  $-O-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')$  $-O-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは $-CH(R_8)-N(R_9)-$ を形成し、

$R_8$ 及び $R_8'$ は、各々独立して、水素原子、水酸基、水酸基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル基又は $C_1-6$ アルキルスルホニル基を表し、

$R_9$ は、水素原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基又はホルミル基を表し、

$R_a$ は、水素原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、( $C_1-6$ アルキル)カルバモイル基、ジ( $C_1-6$ アルキル)カルバモイル基、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基又はオキサゾリル基を表し、

$X$ は、 $-CH_2-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-SO_2-$ を表し、

$Y$ は、 $-CH_2-$ 又は $-N(R_a)-$ を表し、

$Z$ は、 $-C(R_7)-$ 又は $-N-$ を表し、

$n$ は、0又は1の整数を表す。

グループ $\alpha$ : ハロゲン原子、水酸基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル基、 $C_1-6$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル $C_1-6$ アルキルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル $C_1-6$ アルキルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルアミノ基、スルファモイル基、 $C_1-6$ アルキルスルファモイル基、ジ $C_1-6$ アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルスルファモイルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルスルファモイルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルスルファモイル $C_1-6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルスルファモイル $C_1-6$ アルキルアミノ基、スルファモイルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルスルファモイルオキシ基、ジ $C_1-6$ アルキルスルファモイルオキシ基、カルバモイル基、 $C_1-6$ アルキルカルバモイル基、ジ $C_1-6$ アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルバモイルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルカルバモイルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルバモイル $C_1-6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルカルバモイル $C_1-6$ アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルカルバモイルオキシ基、ジ $C_1-6$ アルキルカルバモイルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-6$ アルキルスルホニルアミノ基及び $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基]で表されるシクロアルカノピリジン誘導体又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 2】**

A<sup>4</sup> が -N- であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 及び A<sup>3</sup> が、-C(R<sub>5</sub>)- である請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 3】**

A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 及び A<sup>8</sup> が、いずれも -C(R<sub>6</sub>)- である請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 4】**

A<sup>7</sup> が、-N- であり、A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup> 及び A<sup>8</sup> が、いずれも -C(R<sub>6</sub>)- である請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 5】**

R<sub>6</sub> が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルカルボニル基、メトキシメチル基、ホルミル基及びシアノ基からなる群から選択される、請求項 3 又は請求項 4 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 6】**

R<sub>1</sub> 及び R<sub>1</sub>' が、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、メチルスルホニルアミノ基及びメチルカルボニルアミノ基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 7】**

R<sub>1</sub> 及び R<sub>1</sub>' が一緒になって、オキシ基又はエチレンケタール基を形成する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 8】**

R<sub>2</sub> 及び R<sub>2</sub>' が、いずれも水素原子である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 9】**

R<sub>2</sub> と R<sub>2</sub>' とが一緒になって、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- を形成する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 10】**

R<sub>3</sub> 及び R<sub>3</sub>' が、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、メチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、メタンスルホニルメチルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基及びジメチルスルファモイルアミノメチル基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 11】**

R<sub>4</sub> が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、シアノ基、ホルミル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 12】**

Z が、-C(R<sub>7</sub>)- であり、且つ R<sub>4</sub> と R<sub>7</sub> とが一緒になって、R<sub>4</sub>-R<sub>7</sub> の記載の順番で -CH<sub>2</sub>-O-、-CH(CH<sub>3</sub>)-O-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O- 又は -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- を形成する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 13】**

Z が、-C(R<sub>7</sub>)- であり、且つ R<sub>7</sub> が、水素原子、フッ素原子及びメチル基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

**【請求項 14】**

Z が、-C(R<sub>7</sub>)- であり、且つ R<sub>7</sub> が、フッ素原子又はメチル基である、請求項 11 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 15】**

X が、-CH<sub>2</sub>- 又は -O- である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

## 【請求項 16】

$n = 1$  であり、Y が、 $-CH_2-$  である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

## 【請求項 17】

一般式 [I] で表される化合物が、

- ・ (7R, 9S) - 7 - (スピロ [8-アザービシクロ [3, 2, 1] オクター 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール、
- ・ (6R\*, 8S\*) - 6 - (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1'-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール) · 1L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール · 1L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - (4-フルオロ-オトリル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール · 1L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - (6'-アザー-5'-フルオロスピロ [8-アザービシクロ [3, 2, 1] -オクター 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール · 1L-酒石酸塩、
- ・ (6R\*, 8S\*) - 6 - (3, 3-ジメチルスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1'-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール · 1L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - (1-メチルスピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] - 1'-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール · 1L-酒石酸塩、
- ・ (6R\*, 8S\*) - 6 - [4 - (2-クロロフェニル) - 4-フルオロピペリジン-1-イルメチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール · 1L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール · 1L-酒石酸塩、
- ・ (6R\*, 8S\*) - 6 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール · 1L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4R\*) - 3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール、
- ・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4R\*) - 3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール · 1L-酒石酸塩、又は
- ・ N - { (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-イル } メタンスルホンアミド · 1L-酒石酸塩、である請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

## 【請求項 18】

一般式 [I] で表される化合物を有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬。

## 【請求項 19】

一般式 [I] で表される化合物及び医薬的に許容される添加剤を含んで成る医薬組成物。

## 【請求項 20】

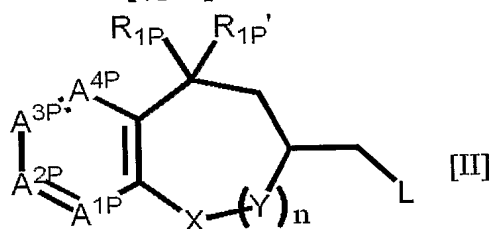
一般式 [I] で表される化合物を有効成分として含有する、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；又は低血圧治療薬。

## 【請求項 21】

一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、

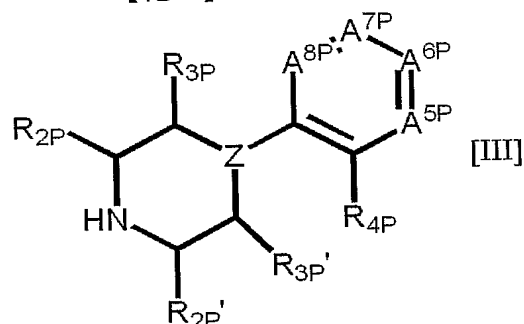
1) 一般式 [I I]

## 【化 2】



[式中、Lは、脱離基を表し、R<sub>1P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>1</sub>を表し、R<sub>1P</sub>'は、保護基を有していてもよいR<sub>1</sub>'を表し、A<sup>1P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>1</sup>を表し、A<sup>2P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>2</sup>を表し、A<sup>3P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>3</sup>を表し、A<sup>4P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>4</sup>を表し、R<sub>1</sub>、R<sub>1</sub>'、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、Y及びnは、請求項1に同じである。] で表される化合物と一般式[III]

## 【化 3】



[式中、R<sub>2P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>2</sub>を表し、R<sub>2P</sub>'は、保護基を有していてもよいR<sub>2</sub>'を表し、R<sub>3P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>3</sub>を表し、R<sub>3P</sub>'は、保護基を有していてもよいR<sub>3</sub>'を表し、R<sub>4P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>4</sub>を表し、A<sup>5P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>5</sup>を表し、A<sup>6P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>6</sup>を表し、A<sup>7P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>7</sup>を表し、A<sup>8P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>8</sup>を表し、R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>'、R<sub>4</sub>、A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup>、A<sup>8</sup>及びZは、請求項1に同じである。] で表される化合物を縮合する工程、  
2) 前記工程で得られた化合物が保護基を有する場合は、保護基を除去する工程、を包含する方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】シクロアルカノピリジン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物であるシクロアルカノピリジン誘導体に関する。この化合物は、ノシセプチン受容体ORL1 (Opioid receptor like-1受容体) へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

【背景技術】

【0002】

ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) は、オピオイドペプチドと類似の構造を持つ17個のアミノ酸単位よりなるペプチドである。ノシセプチンは侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用などを有しており、脳内でノシセプチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている [ネイチャー, 377, 532 (1995)；ソサエティフォーニューロサイエンス (Society for Neuroscience), 22, 455 (1996)；ニューロレポート (NeuroReport), 8, 423 (1997)；ヨーロッパジャーナルオブニューロサイエンス (Eur. J. Neuroscience), 9, 194 (1997)；ニューロサイエンス (Neuroscience), 75, 1 (1996)；ibid., 333 (1996)；ライフサイエンス, 60, PL15 (1997)；ibid., PL141 (1997)；プロシーディングフォーナショナルアカデミーオブサイエンス (Proceedings for National academy of sciences), 94, 14858 (1997) 参照]。

【0003】

また、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されること又は記憶・学習能力が向上することが知られている [ニューロサイエンスレターズ (Neuroscience Letters), 237, 136 (1997)；ネイチャー, 394, 577 (1998) 参照]。

【0004】

更に、ノシセプチン自身はモルヒネ退薬時に見られるような禁断症状様の症状を引き起こすこと、及び非ペプチド性のノシセプチン受容体アンタゴニストはモルヒネ耐性、依存性、退薬症候群様の症状を改善することが報告されている [サイコファーマコロジー (Psychopharmacology), 151, 344-350 (2000)、ジャーナルオブニューロサイエンス (Journal of Neuroscience), 20, 7640 (2000) 参照]。

【0005】

一方、ノシセプチン前駆蛋白質の欠損マウスにおいては、不安様作用およびストレスに対する反応の変化が示されている [プロシーディングフォーナショナルアカデミーオブサイエンス (Proceedings for National academy of sciences), 96, 10444 (1999) 参照]。

【0006】

したがって、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

【0007】

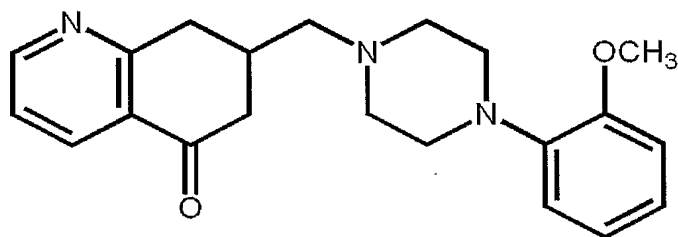
ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質としては、例えばWO99/029696号パンフレット、WO00/27815号パンフレット、WO01/83454号パンフレット、WO03/40099号パンフレット、WO03/64425号パンフレットに開示がある。これらの化合物は、いずれもベンゼン骨核にシクロアルカンが縮合した骨核を有しているが、本発明は、ピリジン骨核にシクロアルカンが縮合しており、骨核が異なるものである。

【0008】

一方、テトラヘドロンレターズ、2000年、41巻、9829～9833頁には下記構造を有する化合物が開示されている。

【0009】

【化1】



この化合物は、ハロペリドールの誘導体として開発されたものであり、作用メカニズムは、本発明化合物と異なるものである。

【特許文献1】WO99/029696号パンフレット、

【特許文献2】WO00/27815号パンフレット、

【特許文献3】WO01/83454号パンフレット、

【特許文献4】WO03/40099号パンフレット、

【特許文献5】WO03/64425号パンフレット、

【非特許文献1】テトラヘドロンレターズ、2000年、41巻、9829～9833頁、

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

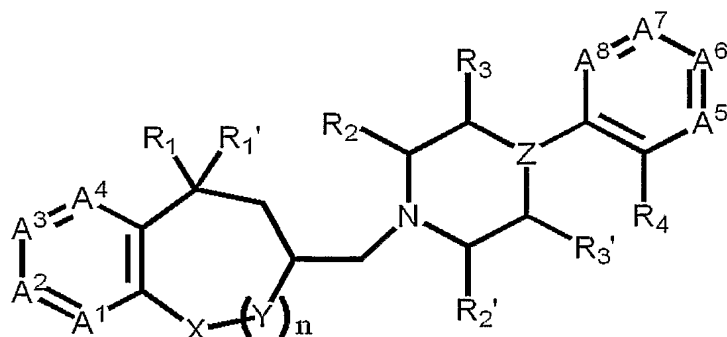
本発明者らは、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する化合物につき鋭意検討を行った結果、ピリジン骨核とシクロアルカンとが縮合したシクロアルカノピリジン骨核に特定のアミンを結合した化合物がノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を拮抗する作用を有し、しかも、ノシセプチン受容体に対する選択性が高く且つ副作用もないという医薬として極めて優れた特性を有しており、ノシセプチン受容体に関連する各種疾患の治療薬等として有効であることを見だし、本発明を完成するに至った。

【課題を解決するための手段】

【0011】

即ち、本発明は、

(1) 一般式 [I]  
 【0012】  
 【化2】



[式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及び  $A^4$  は、各々独立して、 $-C(R^5)-$  又は  $-N-$  を表し、但し  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及び  $A^4$  のうち少なくとも 1 つは  $-N-$  であり、

$A^5$ 、 $A^6$ 、 $A^7$  及び  $A^8$  は、各々独立して、 $-C(R^6)-$  又は  $-N-$  を表し、

$R_1$  及び  $R_1'$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシアルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル  $C_1-6$  アルキルアミノ基、カルバモイルアミノ基、 $(C_1-6$  アルキル) カルバモイルアミノ基、ジ  $(C_1-6$  アルキル) カルバモイルアミノ基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_1$  及び  $R_1'$  が一緒になってオキシ基又は  $C_1-3$  アルキレンケタール基を形成し、

$R_2$  は、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_2$  と、 $R_2'$  若しくは  $R_3'$  とが一緒になって、 $C_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1-3$  アルキレン基を形成し、

$R_2'$  は、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_2'$  と、 $R_2$  若しくは  $R_3$  とが一緒になって、 $C_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1-3$  アルキレン基を形成し、

$R_3$  は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_3$  と、 $R_3'$  若しくは  $R_2'$  とが一緒になって、 $C_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1-3$  アルキレン基を形成し、

$R_3'$  は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_3'$  と、 $R_3$  若しくは  $R_2$  とが一緒になって、 $C_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1-3$  アルキレン基を形成し、

$R_4$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基、ハロゲン化  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシ  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル  $C_1-6$  アルキルアミノ基若しくは  $C_1-6$  アルキルスルホニル基を表すか、又

はZが $-C(R_7)-$ である場合、 $R_4$ と $R_7$ とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')$   
 $-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')$   
 $-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')$   
 $-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは $-N(R_9)-CH(R_8)-$ を形成し、

$R_5$ は、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル基、 $C_1-6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル( $C_1-6$ )アルキルアミノ基又はシアノ基を表し、

$R_6$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルオキシ $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル $C_1-6$ アルキルアミノ基又は $C_1-6$ アルキルスルホニル基を表し、

$R_7$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルオキシ基を表すか、又は $R_7$ と $R_4$ とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')$   
 $-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')$   
 $-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは $-CH(R_8)-N(R_9)-$ を形成し、

$R_8$ 及び $R_8'$ は、各々独立して、水素原子、水酸基、水酸基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル基又は $C_1-6$ アルキルスルホニル基を表し、

$R_9$ は、水素原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基又はホルミル基を表し、

$R_a$ は、水素原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、( $C_1-6$ アルキル)カルバモイル基、ジ( $C_1-6$ アルキル)カルバモイル基、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基又はオキサゾリル基を表し、

$X$ は、 $-CH_2-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-SO_2-$ を表し、

$Y$ は、 $-CH_2-$ 又は $-N(R_a)-$ を表し、

$Z$ は、 $-C(R_7)-$ 又は $-N-$ を表し、

$n$ は、0又は1の整数を表す。

グループ $\alpha$ : ハロゲン原子、水酸基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル基、 $C_1-6$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルボニル $C_1-6$ アルキルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル $C_1-6$ アルキルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルアミノ基、スルファモイル基、 $C_1-6$ アルキルスルファモイル基、ジ $C_1-6$ アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルスルファモイルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルスルファモイルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルスルファモイル $C_1-6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルスルファモイル $C_1-6$ アルキルアミノ基、スルファモイルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルスルファモイルオキシ基、ジ $C_1-6$ アルキルスルファモイルオキシ基、カルバモイル基、 $C_1-6$ アルキルカルバモイル基、ジ $C_1-6$ アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルバモイルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルカルバモイルアミノ基、 $C_1-6$ アルキルカルバモイル $C_1-6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1-6$ アルキルカルバモイル $C_1-6$ アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルカルバモイルオキシ基、ジ $C_1-6$ アルキルカルバモイルオキシ基、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-6$ アルキルスルホニルアミノ基及び $C_1-6$ アルキルスルホニルオキシ基]

で表されるシクロアルカノピリジン誘導体又は薬学的に許容される塩、を提供することを目的とする。



## 【0013】

更に、本発明は、

(2) 一般式 [I] で表される化合物を有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬

(3) 一般式 [I] で表される化合物及び医薬的に許容される添加剤を含んで成る医薬組成物、

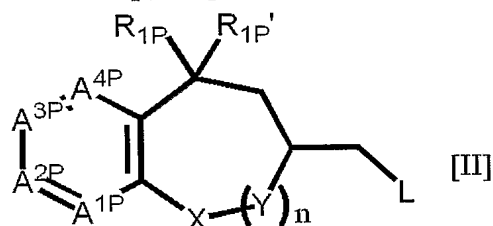
(4) 一般式 [I] で表される化合物を有効成分として含有する、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；又は低血圧治療薬、

(5) 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、

1) 一般式 [II]

## 【0014】

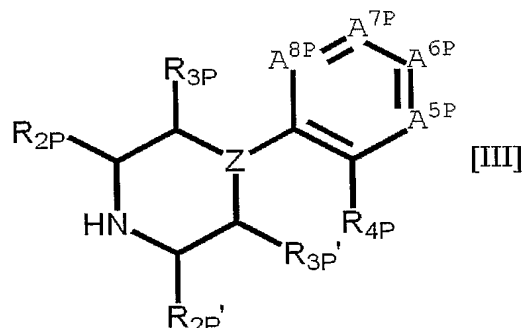
## 【化3】



[式中、Lは、脱離基を表し、R<sub>1P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>1</sub>を表し、R<sub>1P'</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>1'</sub>を表し、A<sup>1P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>1</sup>を表し、A<sup>2P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>2</sup>を表し、A<sup>3P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>3</sup>を表し、A<sup>4P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>4</sup>を表し、R<sub>1</sub>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、Y及びnは、前記に同じである。] で表される化合物と一般式[III]

## 【0015】

## 【化4】



[式中、R<sub>2P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>2</sub>を表し、R<sub>2P'</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>2'</sub>を表し、R<sub>3P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>3</sub>を表し、R<sub>3P'</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>3'</sub>を表し、R<sub>4P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>4</sub>を表し、A<sup>5P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>5</sup>を表し、A<sup>6P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>6</sup>を表し、A<sup>7P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>7</sup>を表し、A<sup>8P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>8</sup>を表し、R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、R<sub>4</sub>、A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup>、A<sup>8</sup>及びZは、前記に同じである。] で表される化合物を縮合する工程、

2) 前記工程で得られた化合物が保護基を有する場合は、保護基を除去する工程、

を包含する方法、を提供する。

【0016】

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

【0017】

本明細書において、

「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【0018】

「低級アルキル基」には、炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐状のアルキル基が包含され、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-アミル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0019】

「低級シクロアルキル基」には、炭素数3～6のシクロアルキル基が包含され、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

【0020】

「オキシ基」は、有機化合物中の炭素原子とともにカルボニル基( $C=O$ )を形成する基( $=O$ )を意味し、例えば、 $R_1$ 又は $R_1'$ の場合、 $R_1$ と $R_1'$ とが一緒になってそれらが結合する炭素原子とがカルボニル基をなす場合をいう。

【0021】

「場合によりフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基」には、低級アルキル基又は低級アルキル基の水素原子の一部もしくは全部がフッ素原子で置換されている低級アルキル基が包含され、後者のフッ素原子で置換されている低級アルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

【0022】

「場合によりフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が結合した基が包含され、具体的には、低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基等が挙げられ、また、フッ素原子で置換されている低級アルキルオキシ基として、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

【0023】

「モノ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基( $-NH_2$ )の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0024】

「ジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基( $-NH_2$ )の2個の水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ(*n*-プロピル)アミノ基、メチル(*n*-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

## 【0025】

「低級アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基 ( $-CO-$ ) に低級アルキルオキシ基が結合した基であり、炭素数 1~6 のアルキルオキシカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $n$ -プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、 $n$ -ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基、 $n$ -ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

## 【0026】

「(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) に低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、炭素数 1~6 のアルキルオキシカルボニルアミノ基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、 $n$ -プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、 $n$ -ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、 $tert$ -ブトキシカルボニルアミノ基、 $n$ -ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

## 【0027】

「(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりに低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、(メトキシカルボニル) メチルアミノ基、(エトキシカルボニル) メチルアミノ基、( $n$ -プロピルオキシカルボニル) メチルアミノ基等が挙げられる。

## 【0028】

「低級アルキルカルボニル基」は、カルボニル基 ( $-CO-$ ) に低級アルキル基が結合した基であり、炭素数 1~6 のアルキルカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

## 【0029】

「低級アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の水素原子の1つが低級アルキルカルボニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、アセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

## 【0030】

「(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が低級アルキルカルボニルと置換した基であり、例えば、(メチルカルボニル) メチルアミノ基、(エチルカルボニル) メチルアミノ基、( $n$ -プロピルカルボニル) メチルアミノ基等が挙げられる。

## 【0031】

「低級アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

## 【0032】

「モノ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基 ( $-CONH_2$ ) の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、 $n$ -プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、 $n$ -ブチルカルバモイル基、 $sec$ -ブチルカルバモイル基、 $tert$ -ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

## 【0033】

「ジ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基 ( $-CONH_2$ ) の2個の水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ( $n$ -プロピル)カルバモイル基、メチル( $n$ -プロピル)カルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が

挙げられる。

【0034】

「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の水素原子の1つがモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、 $n$ -プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、 $n$ -ブチルカルバモイルアミノ基、 $sec$ -ブチルカルバモイルアミノ基、 $tert$ -ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0035】

「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の水素原子の1つがジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ ( $n$ -プロピル) カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ ( $n$ -ブチル) カルバモイルアミノ基、ジ ( $sec$ -ブチル) カルバモイルアミノ基、ジ ( $tert$ -ブチル) カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0036】

「(モノ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(モノメチルカルバモイル) メチルアミノ基、(モノエチルカルバモイル) メチルアミノ基、[モノ ( $n$ -プロピル) カルバモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

【0037】

「(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルカルバモイル) メチルアミノ基、(ジエチルカルバモイル) メチルアミノ基、[ジ ( $n$ -プロピル) カルバモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

【0038】

「モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にモノ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、 $n$ -プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、 $n$ -ブチルカルバモイルオキシ基、 $sec$ -ブチルカルバモイルオキシ基、 $tert$ -ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0039】

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ ( $n$ -プロピル) カルバモイルオキシ基、メチル ( $n$ -プロピル) カルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0040】

「低級アルキルスルホニル基」は、スルホニル基 ( $-SO_2$ ) に低級アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、 $n$ -プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、 $n$ -ブチルスルホニル基、 $sec$ -ブチルスルホニル基、 $tert$ -ブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0041】

「低級アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の水素原子の1つが低級アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、 $n$ -プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、 $n$ -ブチルスルホニルアミノ基、 $sec$ -ブチルスルホニルアミノ基、 $tert$ -ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0042】

「モノ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ( $n$ -プロピル)スルファモイル基、モノイソプロピルスルファモイル基、モノ( $n$ -ブチル)スルファモイル基、モノ( $sec$ -ブチル)スルファモイル基、モノ( $tert$ -ブチル)スルファモイル基等が挙げられる。

#### 【0043】

「ジ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )の2個の水素原子がそれぞれ低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジ( $n$ -プロピル)スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ( $n$ -ブチル)スルファモイル基、ジ( $sec$ -ブチル)スルファモイル基、ジ( $tert$ -ブチル)スルファモイル基等が挙げられる。

#### 【0044】

「(モノ低級アルキルスルファモイル) アミノ基」は、アミノ基( $-\text{NH}_2$ )の水素原子の1つがモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(モノメチルスルファモイル) アミノ基、(モノエチルスルファモイル) アミノ基、[モノ( $n$ -プロピル)スルファモイル] アミノ基、(モノイソプロピルスルファモイル) アミノ基、[モノ( $n$ -ブチル)スルファモイル] アミノ基、[(モノ $sec$ -ブチル)スルファモイル] アミノ基、[モノ( $tert$ -ブチル)スルファモイル] アミノ基等が挙げられる。

#### 【0045】

「(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基」は、アミノ基( $-\text{NH}_2$ )の水素原子の1つがジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルスルファモイル) アミノ基、(ジエチルスルファモイル) アミノ基、(エチルメチルスルファモイル) アミノ基、[ジ( $n$ -プロピル)スルファモイル] アミノ基、[メチル( $n$ -プロピル)スルファモイル] アミノ基、(ジイソプロピルスルファモイル) アミノ基等が挙げられる。

#### 【0046】

「(モノ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(モノメチルスルファモイル) メチルアミノ基、(モノエチルスルファモイル) メチルアミノ基、[モノ( $n$ -プロピル)スルファモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0047】

「(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルスルファモイル) メチルアミノ基、(ジエチルスルファモイル) メチルアミノ基、[ジ( $n$ -プロピル)スルファモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0048】

グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシカルボニルアミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、スルファモイル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルファモイル基、ジ $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルファモイルアミノ基、ジ $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルファモイルアミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルファモイル $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルファモイル $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、スルファモイルオキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルファ

モイルオキシ基、ジC<sub>1</sub>-6アルキルスルファモイルオキシ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイルアミノ基、ジC<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイルC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、ジC<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイルC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイルオキシ基、ジC<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイルオキシ基、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルアミノ基及びC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルオキシ基が挙げられる。

#### 【0049】

以下、本発明の化合物を、具体例を挙げてさらに詳細に説明する。

一般式 [I] において、

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 及び A<sup>4</sup> は、各々独立して、-C(R<sub>5</sub>)-又は-N-を表し、但し A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 及び A<sup>4</sup> のうち少なくとも1つは-N-である。

#### 【0050】

R<sub>5</sub> としては、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニル(C<sub>1</sub>-6)アルキルアミノ基、シアノ基等が例示され、好ましくは、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基等が推奨される。

#### 【0051】

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 及び A<sup>4</sup> として具体的には、

A<sup>1</sup> が-N-であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 及び A<sup>4</sup> が-C(R<sub>5</sub>)-

A<sup>2</sup> が-N-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>3</sup> 及び A<sup>4</sup> が-C(R<sub>5</sub>)-

A<sup>3</sup> が-N-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 及び A<sup>4</sup> が-C(R<sub>5</sub>)-

A<sup>4</sup> が-N-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 及び A<sup>4</sup> が-C(R<sub>5</sub>)-、等が例示される。

#### 【0052】

なかでも、A<sup>4</sup> が-N-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 及び A<sup>3</sup> が、-C(R<sub>5</sub>)-が好ましく、特に、A<sup>4</sup> が-N-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 及び A<sup>3</sup> が、-CH<sub>2</sub>-, -CCl-又は-C(CH<sub>3</sub>)-が推奨される。

#### 【0053】

A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 及び A<sup>8</sup> は、各々独立して、-C(R<sub>6</sub>)-又は-N-を表す。

#### 【0054】

R<sub>6</sub> としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基、ハロゲン化C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルキルオキシ基、C<sub>1</sub>-6アルキルオキシC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、C<sub>1</sub>-6アルキルオキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル基等が例示される。

#### 【0055】

R<sub>6</sub> として好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルカルボニル基、メトキシメチル基、ホルミル基、シアノ基等が推奨される。

#### 【0056】

A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 及び A<sup>8</sup> として具体的には、

a) A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 及び A<sup>8</sup> が-C(R<sub>6</sub>)-

b) A<sup>5</sup> が-N-であり、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 及び A<sup>8</sup> が-C(R<sub>6</sub>)-

c) A<sup>6</sup> が-N-であり、A<sup>5</sup>、A<sup>7</sup> 及び A<sup>8</sup> が-C(R<sub>6</sub>)-

d) A<sup>7</sup> が-N-であり、A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup> 及び A<sup>8</sup> が-C(R<sub>6</sub>)-

e) A<sup>8</sup> が-N-であり、A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup> 及び A<sup>7</sup> が-C(R<sub>6</sub>)-

f) a)からe)において、R<sub>6</sub> が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基

、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルカルボニル基、メトキシメチル基、ホルミル基及びシアノ基よりなる群から選択されるもの、等が例示され、なかでも、

- ・  $A^5$  が、 $-CH-$ であるもの、
- ・  $A^6$  が、 $-CH-$ 又は $-CF-$ であるもの、
- ・  $A^7$  が、 $-CH-$ であるもの、
- ・  $A^8$  が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-CCl-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 $-C(CN)-$ 、 $-C(CHO)-$ 及び $-C(CF_3)-$ からなる群から選択されるもの、
- ・  $A^5$ 、 $A^6$ 、 $A^7$  及び  $A^8$  が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-CCl-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 $-C(CN)-$ 、 $-C(CHO)-$ 及び $-C(CF_3)-$ からなる群から選択されるもの、
- ・  $A_7$  が、 $-N-$ であり、 $A^5$ 、 $A^6$  及び  $A^8$  が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 $-C(CN)-$ 、 $-C(CHO)-$ 及び $-C(CF_3)-$ からなる群から選択されるもの等が推奨される。

#### 【0057】

$R_1$  又は  $R_1'$  としては、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシアルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル  $C_1-6$  アルキルアミノ基、カルバモイルアミノ基、( $C_1-6$  アルキル) カルバモイルアミノ基、ジ( $C_1-6$  アルキル) カルバモイルアミノ基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $R_1$  及び  $R_1'$  が一緒になってオキシ基若しくは  $C_1-3$  アルキレンケタール基を形成する。

#### 【0058】

グループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基として具体的には、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子；水酸基；メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の  $C_1-6$  アルキルカルボニル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基等の  $C_1-6$  アルキルカルボニルオキシ基；メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基等の  $C_1-6$  アルキルカルボニルアミノ基；メチルカルボニルメチルアミノ基、エチルカルボニルメチルアミノ基等の  $C_1-6$  アルキルカルボニル  $C_1-6$  アルキルアミノ基；メトキシ基、エトキシ基等の  $C_1-6$  アルキルオキシ基；メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基等の  $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基；メチルオキシカルボニルアミノ基、エチルオキシカルボニルアミノ基等の  $C_1-6$  アルキルオキシカルボニルアミノ基；メチルオキシカルボニルメチルアミノ基、エチルオキシカルボニルメチルアミノ基等の  $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル  $C_1-6$  アルキルアミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基等の  $C_1-6$  アルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジ  $C_1-6$  アルキルアミノ基；スルファモイル基；メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基等の  $C_1-6$  アルキルスルファモイル基；ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基等のジ  $C_1-6$  アルキルスルファモイル基；スルファモイルアミノ基；メチルスルファモイルアミノ基、エチルスルファモイルアミノ基等の  $C_1-6$  アルキルスルファモイルアミノ基；ジメチルスルファモイルアミノ基、ジエチルスルファモイルアミノ基等のジ  $C_1-6$  アルキルスルファモイルアミノ基；メチルスルファモイルメチルアミノ基、エチルスルファモイルメチルアミノ基等の  $C_1-6$  アルキルスルファモイル  $C_1-6$  アルキルアミノ基；ジメチルスルファモイルメチルアミノ基、ジエチルスルファモイルメチルアミノ基等のジ  $C_1-6$  アルキルスルファモイル  $C_1-6$  アルキルアミノ基；スルファモイルオキシ基；メチルスルファモイルオキシ基、エチルスルファモイルオキシ基等の  $C_1-6$  アルキルスルファモイルオキシ基；ジメチルスルファモイルオキシ基、ジエチルスルファモイルオキシ基等のジ  $C_1-6$  アルキルスルファモイル

イルオキシ基；カルバモイル基；メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等の  $C_1 - 6$  アルキルカルバモイル基；ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等のジ  $C_1 - 6$  アルキルカルバモイル基；カルバモイルアミノ基；メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基等の  $C_1 - 6$  アルキルカルバモイルアミノ基；ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基等のジ  $C_1 - 6$  アルキルカルバモイルアミノ基；メチルカルバモイルメチルアミノ基、エチルカルバモイルメチルアミノ基等の  $C_1 - 6$  アルキルカルバモイル  $C_1 - 6$  アルキルアミノ基；ジメチルカルバモイルメチルアミノ基、ジエチルカルバモイルメチルアミノ基等のジ  $C_1 - 6$  アルキルカルバモイル  $C_1 - 6$  アルキルアミノ基；カルバモイルオキシ基；メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等の  $C_1 - 6$  アルキルカルバモイルオキシ基；ジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等のジ  $C_1 - 6$  アルキルカルバモイルオキシ基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等の  $C_1 - 6$  アルキルスルホニル基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等の  $C_1 - 6$  アルキルスルホニルアミノ基；メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基等の  $C_1 - 6$  アルキルスルホニルオキシ基が例示される。

#### 【0059】

具体的な  $R_1$  又は  $R_1'$  としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基、シアノ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、メチルオキシメチルオキシ基、エチルオキシメチルオキシ基、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、メチルオキシカルボニルアミノ基、エチルオキシカルボニルアミノ基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基等が例示され、

$R_1$  と  $R_1'$  とが一緒になって形成される基としては、オキソ基、エチレンケタール基等が例示される。

#### 【0060】

$R_1$  又は  $R_1'$  として好ましくは、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、メチルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、トリアゾリル基、オキソ基、エチレンケタール基等が推奨される。

#### 【0061】

$R_2$  としては、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい  $C_1 - 6$  アルキル基を表すか、又は  $R_2$  と、 $R_2'$  若しくは  $R_3'$  とが一緒になって、 $C_1 - 3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1 - 3$  アルキレン基を形成する。

#### 【0062】

具体的な  $R_2$  としては、水素原子、メチル基、エチル基等が例示され、

$R_2$  と、 $R_2'$  若しくは  $R_3$  とが一緒になって形成される  $C_1 - 3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1 - 3$  アルキレン基としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$  等が例示される。

#### 【0063】

$R_2$  として好ましくは、水素原子が推奨され、 $R_2$  と、 $R_2'$  若しくは  $R_3$  とが一緒になって形成される  $C_1 - 3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1 - 3$  アルキレン基として好ましくは、 $-CH_2CH_2-$  が推奨される。

#### 【0064】

$R_2'$  としては、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい  $C_1 - 6$  アルキル基を表すか、又は  $R_2'$  と、 $R_2$  若しくは  $R_3'$  とが一緒になって、 $C_1 - 3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1 - 3$  アルキレン基を形成する。

#### 【0065】

具体的な  $R_2'$  としては、水素原子、メチル基、エチル基等が例示され、 $R_2'$  と  $R_2$  若しくは  $R_3'$  とが一緒になって形成される  $C_1 - 3$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_1 -$



3 アルキレン基としては、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 等が例示される。

【0066】

$\text{R}_2'$  として好ましくは、水素原子が推奨され、 $\text{R}_2'$  と  $\text{R}_2$  若しくは  $\text{R}_3'$  とが一緒になって形成される  $\text{C}_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $\text{C}_1-3$  アルキレン基として好ましくは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  が推奨される。

【0067】

$\text{R}_3$  としては、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $\text{C}_1-6$  アルキルオキシ基、 $\text{C}_1-6$  アルキルカルボニル基、 $\text{C}_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $\text{C}_1-6$  アルキルスルホニル基、 $\text{C}_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $\text{C}_1-6$  アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $\text{C}_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $\text{R}_3$  と、 $\text{R}_3'$  若しくは  $\text{R}_2'$  とが一緒になって、 $\text{C}_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $\text{C}_1-3$  アルキレン基を形成する。

【0068】

具体的な  $\text{R}_3$  としては、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルメチルアミノ基、シアノ基、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メチルカルボニルメチル基、メチルカルボニルオキシメチル基、2-ヒドロキシイソプロピル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、メチルスルホニルメチルアミノメチル基、スルファモイルアミノメチル基、ジメチルスルファモイルアミノメチル基等が推奨され、 $\text{R}_3$  と  $\text{R}_2$  若しくは  $\text{R}_3'$  が一緒になって形成される  $\text{C}_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $\text{C}_1-3$  アルキレン基としては、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 等が例示される。

【0069】

$\text{R}_3$  として好ましくは、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、メチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルメチルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、ジメチルスルファモイルアミノメチル基等が推奨される。

【0070】

$\text{R}_3'$  としては、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $\text{C}_1-6$  アルキルオキシ基、 $\text{C}_1-6$  アルキルカルボニル基、 $\text{C}_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $\text{C}_1-6$  アルキルスルホニル基、 $\text{C}_1-6$  アルキルスルホニルアミノ基、 $\text{C}_1-6$  アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ  $[\alpha]$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい  $\text{C}_1-6$  アルキル基を表すか、又は  $\text{R}_3'$  と、 $\text{R}_3$  若しくは  $\text{R}_2'$  とが一緒になって、 $\text{C}_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $\text{C}_1-3$  アルキレン基を形成する。

【0071】

具体的な  $\text{R}_3'$  としては、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルメチルアミノ基、シアノ基、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メチルカルボニルメチル基、メチルカルボニルオキシメチル基、2-ヒドロキシイソプロピル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、メチルスルホニルメチルアミノメチル基、スルファモイルアミノメチル基、ジメチルスルファモイルアミノメチル基等が推奨され、 $\text{R}_3'$  と  $\text{R}_2'$  若しくは  $\text{R}_3$  が一緒になって形成される  $\text{C}_1-3$  アルキレン基若しくはオキシ  $\text{C}_1-3$  アルキレン基としては、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 等が例示される。

【0072】

$R_3'$  として好ましくは、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、メチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルメチルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、ジメチルスルファモイルアミノメチル基等が推奨される。

#### 【0073】

$R_4$  としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基、ハロゲン化  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルキルオキシ基、 $C_1-6$  アルキルオキシ  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルカルボニル  $C_1-6$  アルキルアミノ基若しくは  $C_1-6$  アルキルスルホニル基を表すか、又は  $Z$  が  $-C(R_7)-$  である場合、 $R_4$  と  $R_7$  とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$  若しくは  $-N(R_9)-CH(R_8)-$  を形成する。

#### 【0074】

具体的な  $R_4$  としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、シアノ基、ホルミル基、トリフルオロメチル基、等が例示され、

又、 $Z$  が  $-C(R_7)-$  である場合の  $R_4$  と  $R_7$  とが一緒になって形成される基として具体的には、 $R_4-R_7$  の記載の順番で  $-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-O-C(CH_3)_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$  等が例示される。

#### 【0075】

$R_4$  として好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、シアノ基、ホルミル基、トリフルオロメチル基、等が推奨され、 $Z$  が  $-C(R_7)-$  である場合の  $R_7$  と  $R_4$  とが一緒になって形成される基として好ましくは、 $R_4-R_7$  の記載の順番で  $-CH_2-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$  等が推奨される。

#### 【0076】

なかでも、 $R_4$  として水素原子、フッ素原子、メチル基等が推奨され、又は、 $R_7$  と  $R_4$  とが一緒になって、 $R_4-R_7$  の記載の順番で  $-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$  又は  $-N(CH_3)-CH_2-$  等を形成する基が推奨される。

#### 【0077】

$X$  は、 $-CH_2-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-SO_2-$  を表し、 $R_a$  としては、水素原子、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、 $(C_1-6$  アルキル) カルバモイル基、ジ  $(C_1-6$  アルキル) カルバモイル基、 $C_1-6$  アルキルスルホニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基等を表す。

#### 【0078】

$R_a$  として具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、メチルカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基等が例示され、好ましくは水素原子、メチル基等が推奨される。

#### 【0079】

$X$  として具体的には、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)-$ 、 $-N(COCH_3)-$ 、 $-N(CONH_2)-$ 、 $-N(OCNHCH_3)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$  等が例示され、好ましくは  $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(CH_3)-$  等が推奨され、より好ましくは  $-CH_2-$  又は  $-O-$  が推奨される。

## 【0080】

Zとしては、 $-C(R_7)-$ 又は $-N-$ を表し、 $R_7$ としては、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルオキシ基等を表すか、又は $R_7$ と $R_4$ とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは $-CH(R_8)-N(R_9)-$ を形成する。

## 【0081】

$R_7$ として具体的には、水素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基等が例示され、好ましくは水素原子、フッ素原子、メチル基等が推奨され、 $R_7$ と $R_4$ とが一緒になって形成される基として具体的には、 $R_4-R_7$ の記載の順番で $-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-O-C(CH_3)_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 等が例示され、好ましくは、 $R_4-R_7$ の記載の順番で $-CH_2-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 等が挙げられ、更に好ましくは $-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 又は $-N(CH_3)-CH_2-$ が推奨される。

## 【0082】

$R_8$ 及び $R_8'$ としては、同一又は異なって、水素原子、水酸基、水酸基を有していてもよい $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基等を表す。

## 【0083】

$R_8$ 及び $R_8'$ として具体的には、水素原子、メチル基、エチル基等が例示され、好ましくは、水素原子、メチル基等が推奨される。

## 【0084】

$R_9$ としては、水素原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-6$ アルキルオキシカルボニル基、ホルミル基等を表し、具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、メチルスルホニル基等が例示され、好ましくは水素原子、メチル基等が推奨される。

## 【0085】

Zとして好ましくは、 $-N-$ 、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-C(CH_3)-$ が推奨され、更に、Zが $-C(R_7)-$ である場合の $R_7$ と $R_4$ とが一緒になって形成される基として好ましくは前記記載のものが推奨される。

## 【0086】

又、 $R_4$ が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、シアノ基、ホルミル基、トリフルオロメチル基等である場合、 $R_7$ としてフッ素原子又はメチル基であるものも推奨される。

## 【0087】

Yとしては、 $-CH_2-$ 又は $-N(R_a)-$ を表し、 $R_a$ は前記に同じである。

## 【0088】

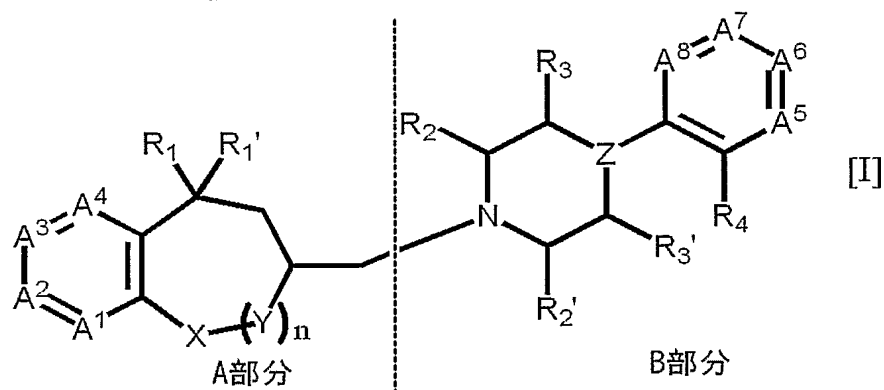
Yとして具体的には、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)-$ 、 $-N(COCH_3)-$ 、 $-N(CONH_2)-$ 、 $-N(OCNHCH_3)-$ 等が例示され、好ましくは $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 等が挙げられ、より好ましくは $-CH_2-$ が推奨される。

## 【0089】

一般式[I]で表される化合物をA部分とB部分とに分けた場合、B部分の好ましい置換基(即ち、 $R_2$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_3'$ 、 $R_4$ 、 $A^5$ 、 $A^6$ 、 $A^7$ 、 $A^8$ 及びZの組み合わせ)としては以下のものが例示される。

## 【0090】

## 【化5】

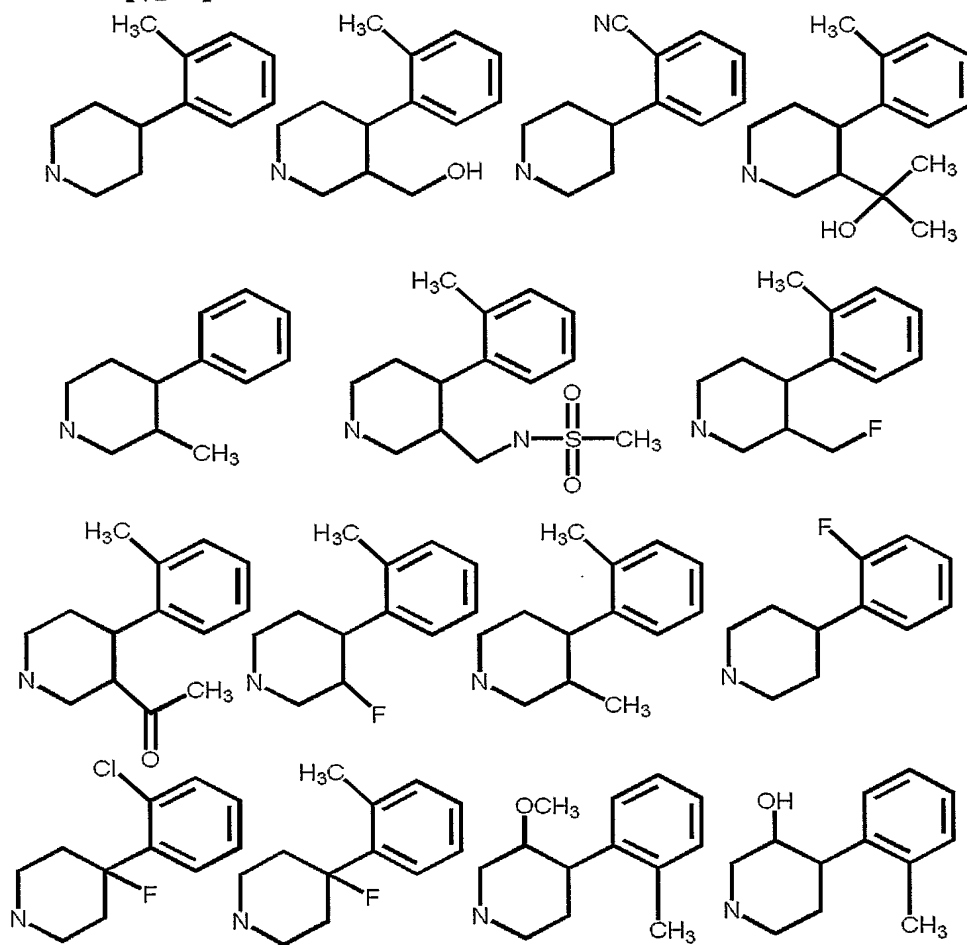


## 【0091】

B部分の構造1

## 【0092】

## 【化6】

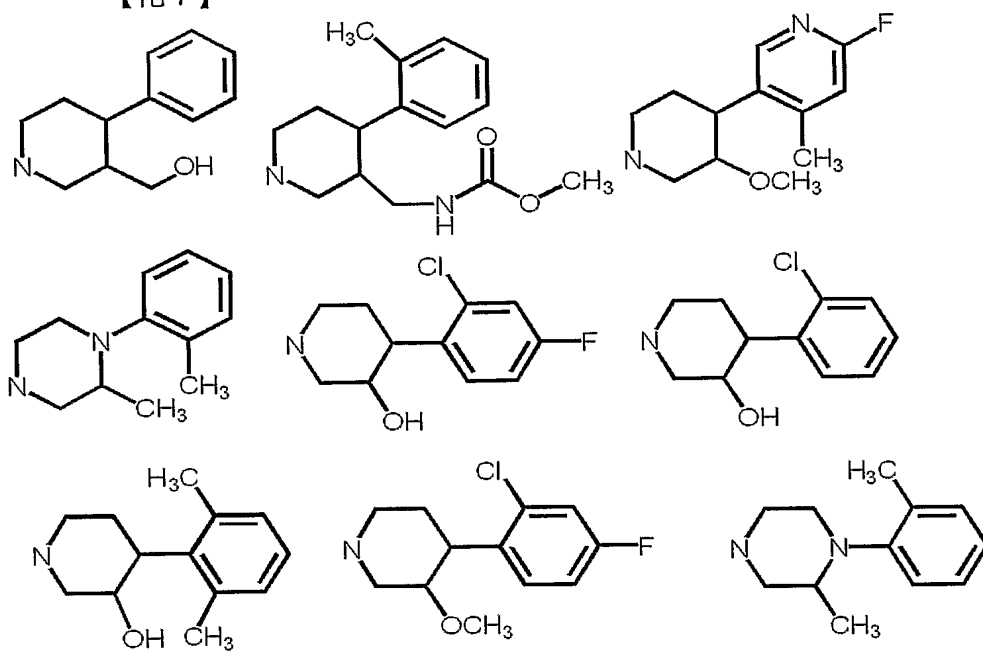


## 【0093】

B部分の構造2

## 【0094】

【化 7】

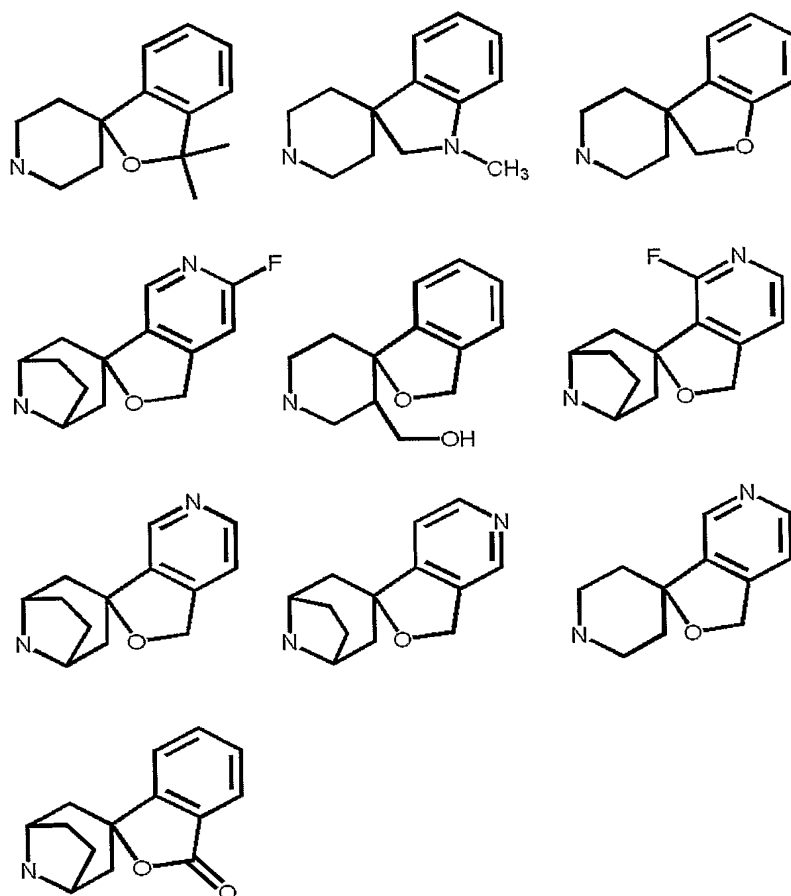


【0095】

B部分の構造 3

【0096】

【化 8】

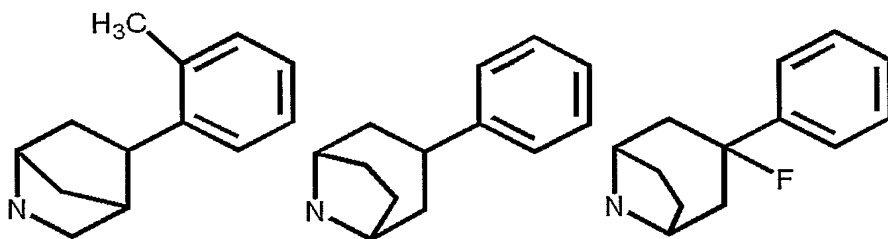


【0097】

B部分の構造 4

【0098】

【化9】

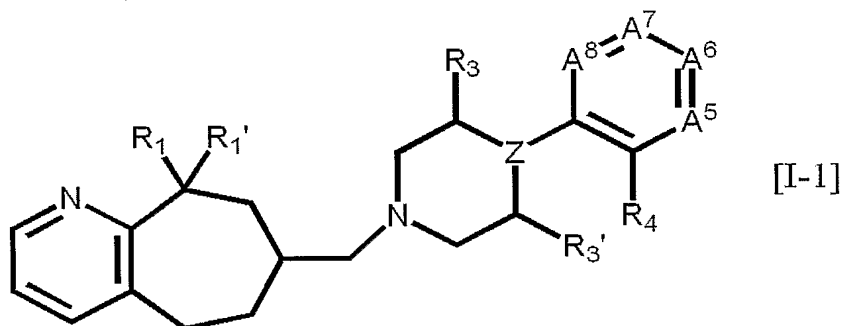


【0099】

本発明において、好ましい化合物の形態としては、以下の一般式[I-1]から一般式[I-5]で表される化合物が例示される。

【0100】

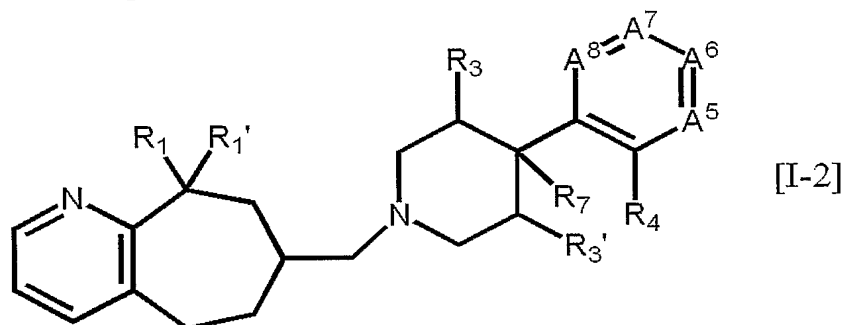
【化10】



[I-1]

【0101】

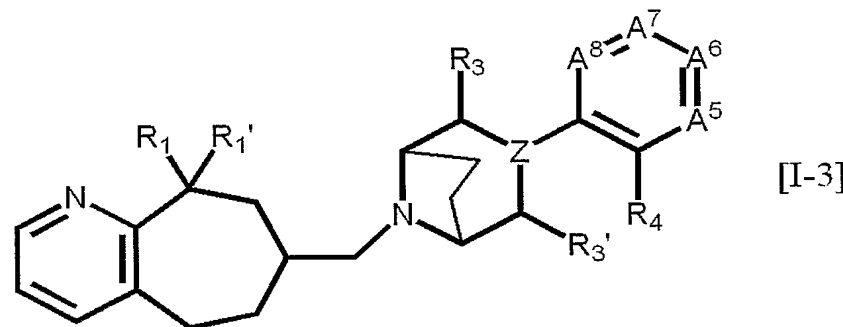
【化11】



[I-2]

【0102】

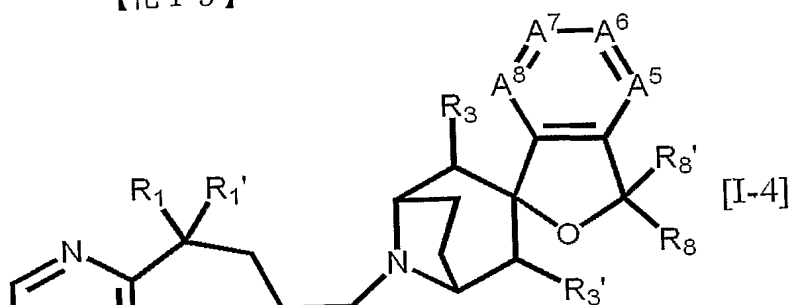
【化12】



[I-3]

【0103】

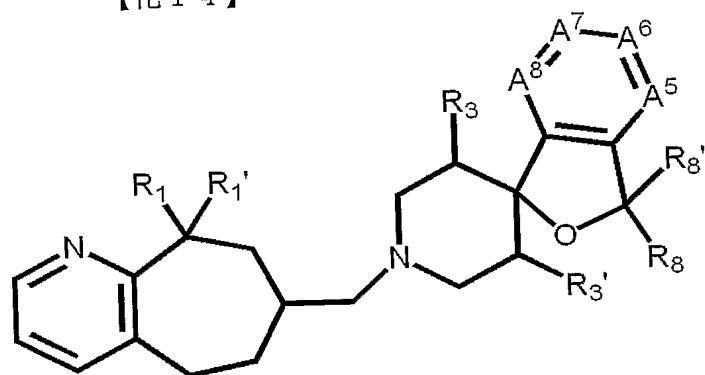
【化13】



[I-4]

【0104】

【化14】



[I-5]

【0105】

そして、本発明の化合物として具体的には、例えば以下のものが例示される。

【0106】

【表 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0107】



【表 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

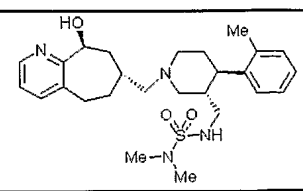
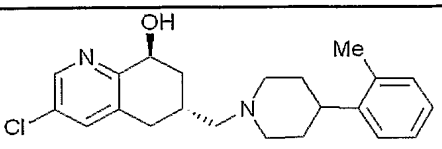
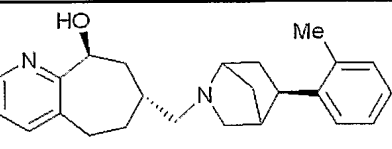
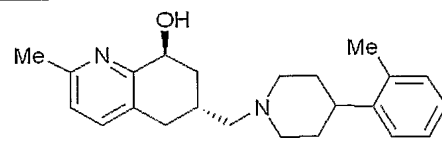
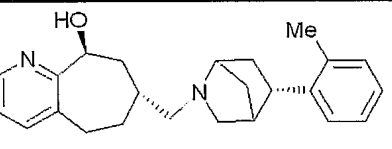
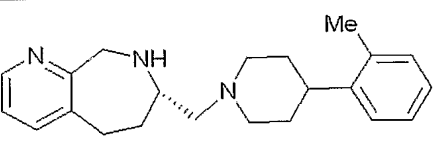
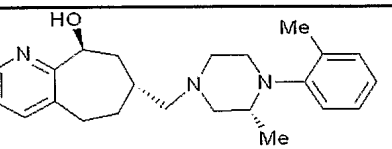
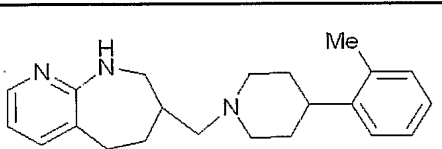
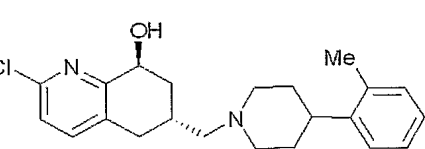
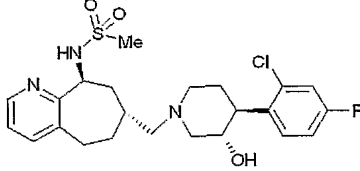
【0108】

【表 3】

実施例	構造式	実施例	構造式
41		50	
42		51	
43		52	
44		53	
45		54	
46		55	
47		56	
48		57	
49		58	

【0109】

【表 4】

実施例	構造式	実施例	構造式
59		64	
60		65	
61		66	
62		67	
63		68	

## 【0110】

上記化合物のなかでも、特に、

- ・ (7R, 9S) - 7 - (スピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール、
- ・ (6R\*, 8S\*) - 6 - (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1'-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール) ・ 1 L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール ・ 1 L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - (4-フルオロ-オトリル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール ・ 1 L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - (6'-アザ-5'-フルオロスピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] -オクター 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール ・ 1 L-酒石酸塩、
- ・ (6R\*, 8S\*) - 6 - (3, 3-ジメチルスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1'-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール ・ 1 L-酒石酸塩、
- ・ (7R, 9S) - 7 - (1-メチルスピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] - 1'-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-

シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩、

・ (6R\*, 8S\*) - 6 - [4 - (2-クロロフェニル) - 4-フルオロピペリジン-1-イルメチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩、

・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩、

・ (6R\*, 8S\*) - 6 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩、

・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4R\*) - 3-ヒドロキシメチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール、

・ (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4R\*) - 3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩、

・ N - { (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-イル } メタンスルホンアミド・1L-酒石酸塩、等が推奨される。

【0111】

一般式 [I] で表される化合物の製造方法

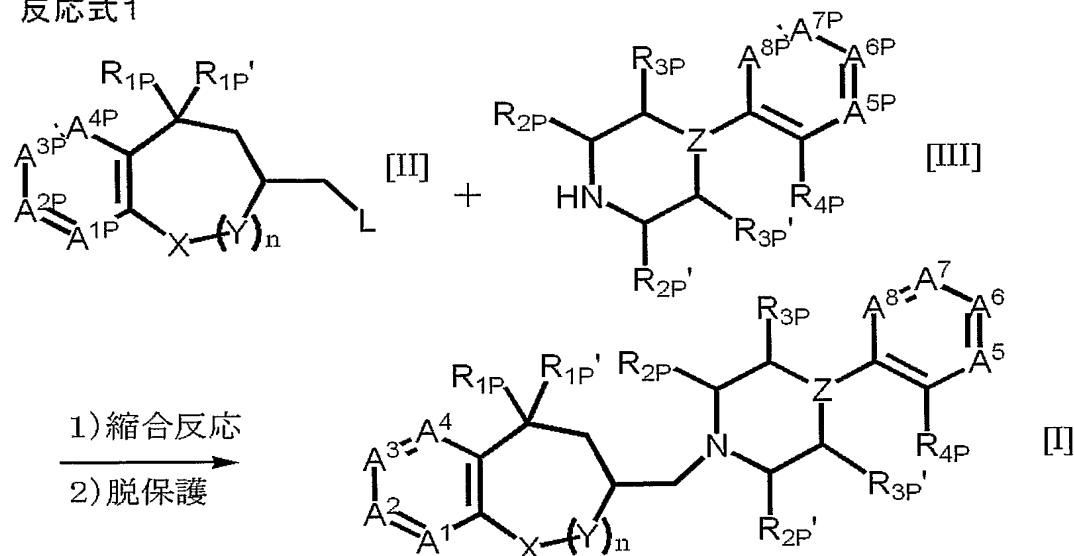
一般式 [I] で表される化合物は、以下の方法により調製可能である。

製造方法1

【0112】

【化15】

反応式1



[式中、Lは、脱離基を表し、R<sub>1P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>1</sub>を表し、R<sub>1P</sub>'は保護基を有していてもよいR<sub>1</sub>'を表し、R<sub>2P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>2</sub>を表し、R<sub>2P</sub>'は、保護基を有していてもよいR<sub>2</sub>'を表し、R<sub>3P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>3</sub>を表し、R<sub>3P</sub>'は、保護基を有していてもよいR<sub>3</sub>'を表し、R<sub>4P</sub>は、保護基を有していてもよいR<sub>4</sub>を表し、A<sup>1P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>1</sup>を表し、A<sup>2P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>2</sup>を表し、A<sup>3P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>3</sup>を表し、A<sup>4P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>4</sup>を表し、A<sup>5P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>5</sup>を表し、A<sup>6P</sup>は、保護基を有していてもよいA<sup>6</sup>を表し、A<sup>7</sup>

$P$  は、保護基を有していてもよい $A^7$ を表し、 $A^8 P$  は、保護基を有していてもよい $A^8$ を表し、 $R_1$ 、 $R_1'$ 、 $R_2$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_3'$ 、 $R_4$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 、 $A^6$ 、 $A^7$ 、 $A^8$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 及び $n$ は、前記に同じである。]

#### 【0113】

一般式[II]で表される化合物と一般式[III]で表される化合物とを、好ましくは溶媒中、塩基性触媒の存在下縮合し、続いて必要に応じて保護基を除去(脱保護)することにより一般式[I]で表される化合物を得る。

#### 【0114】

溶媒としては、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、1,4-ジオキサン(以下、「ジオキサン」という)、ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド(以下「DMSO」という)等が例示される。

#### 【0115】

塩基性触媒としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ピリジン等の有機性アミン；炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の無機アミンが例示され、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が推奨される。

#### 【0116】

塩基性触媒の使用量としては、一般式[II]で表される化合物1.0当量につき1.0～10当量が例示され、好ましくは2.0～5.0当量が推奨される。

#### 【0117】

反応温度としては、室温～150℃が例示され、好ましくは50～120℃が推奨される。

#### 【0118】

又、反応促進のためヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を反応系に加えてもよい。この場合の添加量としては、一般式[II]で表される化合物1モルにつき、0.01～10モルが例示され、好ましくは5.0～10モルが推奨される。

#### 【0119】

一般式[III]で表される化合物の使用量としては、一般式[II]で表される化合物1.0モルにつき、0.9～1.5モルが例示され、好ましくは1.0～1.3モルが推奨される。

#### 【0120】

尚、一般式[II]で表される化合物または一般式[III]で表される化合物が保護基を有する場合は、縮合反応後に該保護基を脱保護すればよい。脱保護の方法としては、従来公知の方法により行うことが可能であり、例えばプロテクティブグループスインオルガニックシンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. Greene著、John Wiley & Sons (1981年)等の文献に記載の方法に準じて行うことができる。

#### 【0121】

保護基は、オキシ基、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、ホルミル基に使用することが可能である。

#### 【0122】

オキシ基の保護基としては、例えば、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

#### 【0123】

水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラル

キル基、ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

#### 【0124】

カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基、2-プロペニル基等の低級アルケニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

#### 【0125】

アミノ基の保護基としては、t-ブチルオキシカルボニル基、メタンスルホニル基等が挙げられる。

#### 【0126】

一般式[II]で表される化合物において、脱離基Lとしては、塩素原子、臭素原子、ベンゼンスルホニルオキシ基、o-トルエンスルホニルオキシ基、m-トルエンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等が例示され、好ましくはp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等が推奨される。

#### 【0127】

又、一般式[II]で表される化合物は、以下の製造方法2に準じて又は実施例記載の方法により調製可能であり、一方、一般式[III]で表される化合物は、製造方法3に準じて又は実施例記載の方法により調製可能である。

#### 【0128】

##### 製造方法2

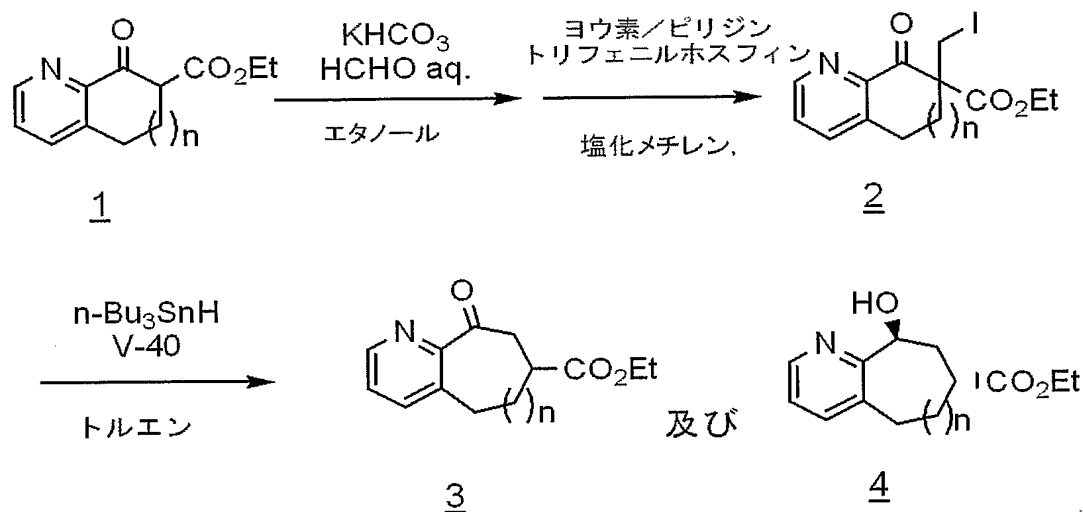
一般式[II]で表される化合物は、一般式[II]における置換基の位置の相違、nの数等の相違等に応じて以下の方法により調製することができる。

##### 製造方法2-1

#### 【0129】

#### 【化16】

### 反応式2



#### 【0130】

化合物1を、1) エタノール中、炭酸水素カリウムの存在下、50℃で約4時間ホルマリン溶液と反応させヒドロキシメチル化し、2) 得られたアルコール体を塩化メチレン中、ピリジン及びトリフェニルホスフィンの存在下、室温で約18時間ヨウ素と反応させることにより化合物2を得る。化合物2を、トルエン中、水素化トリブチルスズ (n-Bu<sub>3</sub>SnH) 及びV-40 (1,1'-アゾビス (シクロヘキサン-1-カルボニトリル)) の

存在下、135℃で4時間加熱反応を行うことにより化合物3及び化合物4（水素化トリブチルスズを増やすと4が優先的に得られる）を得る。

## 【0131】

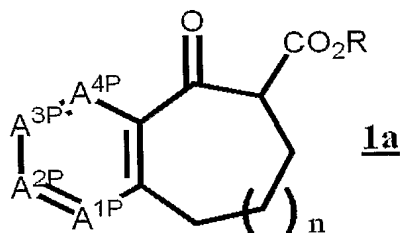
尚、化合物1又はその類似化合物は、WO02/76950号パンフレット、WO03/70706号パンフレット、テトラヘドロン、1992年、48巻、4038頁；テトラヘドロンレターズ、2001年、42(37)、6593-6594頁；Monatshefte fuer Chemie、(1974年)、105(1)、179-86頁等に記載の方法により調製可能である。

## 【0132】

更に、前記反応を化合物1の代わりに化合物1a

## 【0133】

## 【化17】



を用いて行う場合は、側鎖の置換基を適宜保護し反応を行うことが可能である。保護基の種類としては、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 著、John Wiley & Sons (1981年)が参照される。

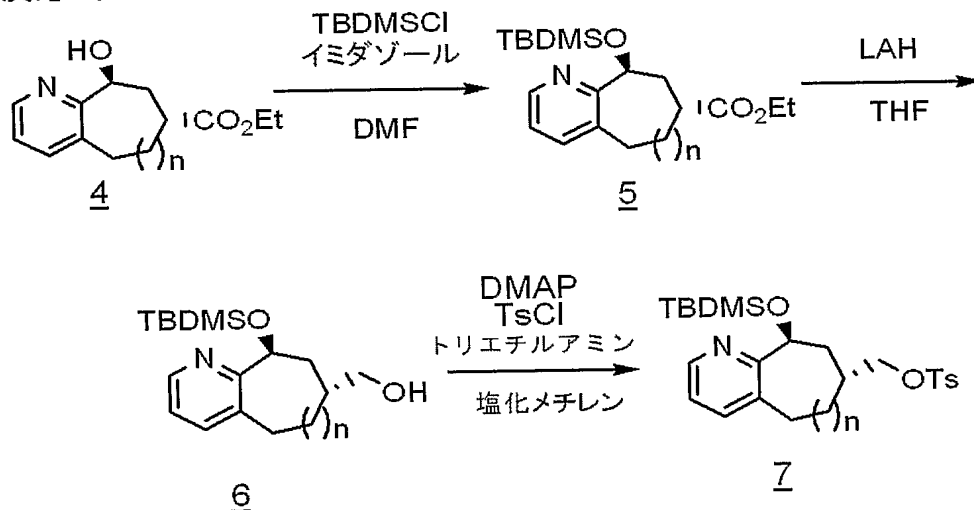
## 【0134】

製造方法2-2

## 【0135】

## 【化18】

反応式3



## 【0136】

化合物4を、DMF中、イミダゾール存在下、室温で一昼夜t-ブチルジメチルクロロシラン (TBDMSCl) と反応させ化合物5を得る。化合物5を、THF中、水素化リチウムアルミニウム (LAH) を用いて室温で30分攪拌することによりエステルを還元し化合物6を得る。続いて化合物6を、塩化メチレン中、従来公知の反応によりトリエチルアミン及びジメチルアミノピリジン (以下、「DMAP」という) 存在下、室温にてトシルクロリド (TsCl) を用いてトシル化を行い化合物7とする。

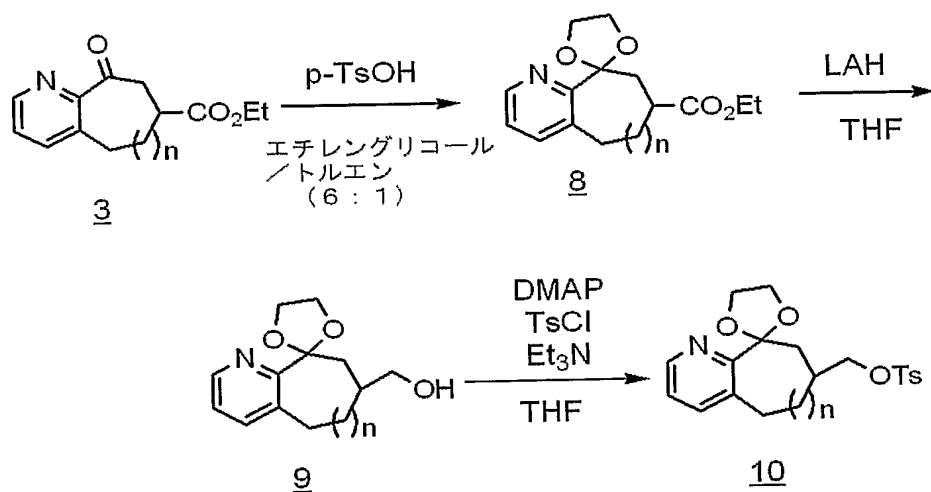
## 【0137】

製造方法2-3

【0138】

【化19】

反応式4



【0139】

化合物3を、トルエン中、p-トルエンスルホン酸 (p-TsOH) 触媒の存在下、エチレングリコールを用いて130℃で一昼夜ケタール化を行い化合物8とする。化合物8をTHF中で水素化リチウムアルミニウム (LAH) により0℃で1時間水素化還元反応し、化合物9とする。更に、化合物9を、THF中、トリエチルアミン及びDMAP存在下、トシルクロリドを用いて50℃にてトシル化することにより化合物10とする。

【0140】

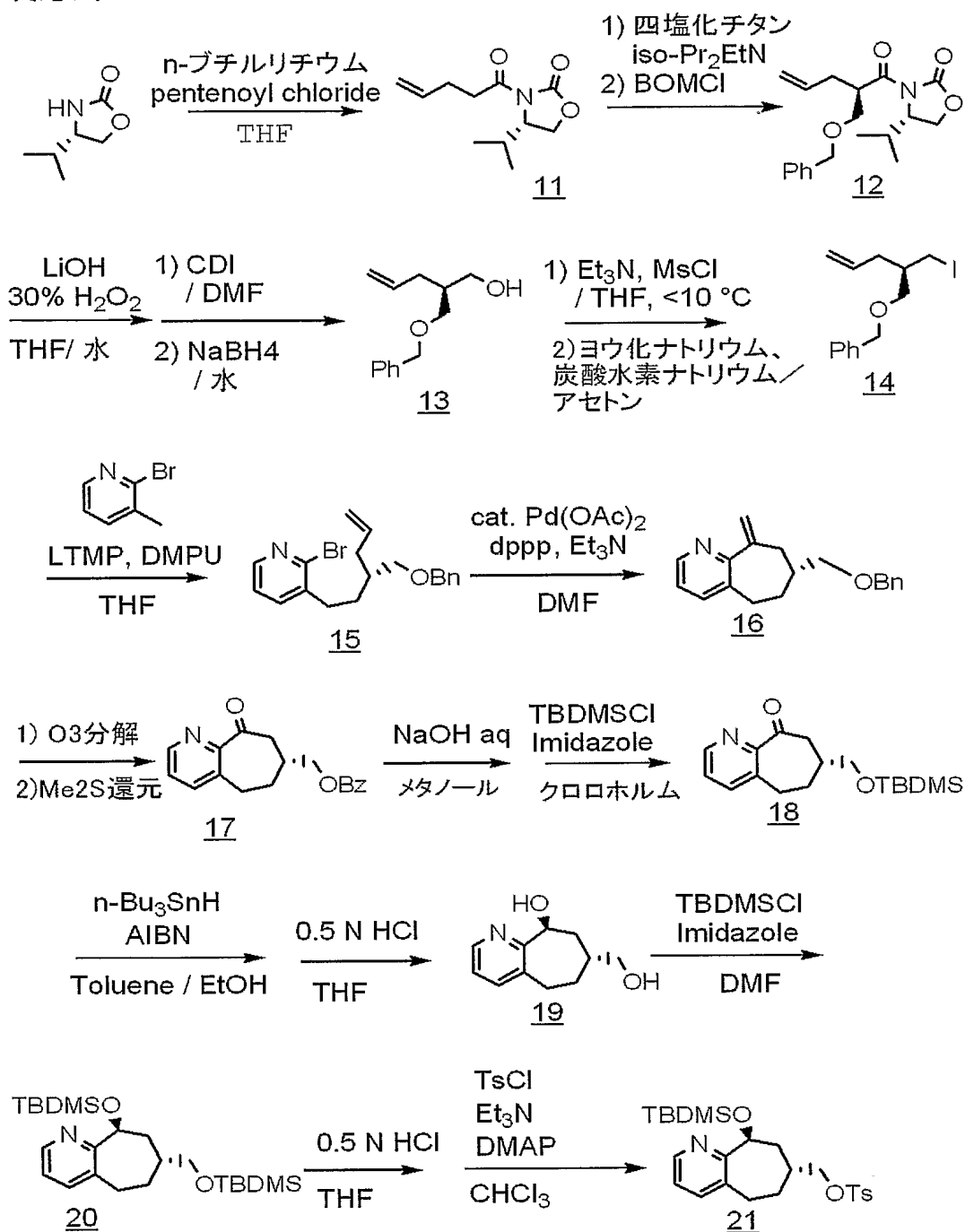
製造方法2-4

【0141】



## 【化 20】

## 反応式5



## 【0142】

市販の4-イソプロピル-2-オキサゾリジノンを、THF中、 $n$ -ブチルリチウムの存在下、塩化ペンテノイルと $-78^\circ\text{C}$ から室温で反応させることにより化合物11を得る。化合物11を、塩化メチレン中、四塩化チタン及びジイソプロピルエチルアミンの存在下、 $0^\circ\text{C}$ にてベンジルククロメチルメチルエーテル (BOMCl) と反応させ、化合物12を得る。化合物12を、1) THF中でアルカリ性過酸化水素水を用いて氷冷下で加水分解を行い、2) 得られたカルボン酸を1, 1-カルボニルジイミダゾール (CDI) を用いてイミダゾリドとした後、水素化ホウ素ナトリウムを加えて水素化還元を行い、化合物13とする。化合物13を、従来公知の方法に従いメタンスルホニルクロリド (MsCl) を用いるメシル化及びヨウ素化を経て化合物14とする。化合物14を、THF中、

1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリイミジノン (DM P U) の存在下、リチウムテトラメチルピペリジド (L T M P) 及び2-ブロモ-3-メチルピリジンより調製したリチウム試薬と反応を行い、化合物15を得る。化合物15を、DMF中、触媒量の酢酸パラジウム及び[1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]パラジウム(II)ジクロリド (d p p p) の存在下、130℃にて環化反応を行い、化合物16を得る。続いて化合物16を、従来公知の方法によりオゾン分解を行い、更にジメチルスルフィドで還元することにより化合物17を得る。化合物17のベンゾイル基を水酸化ナトリウム溶液によるアルカリ加水分解後、得られたアルコールを公知方法によりト-ブチルジメチルシリル化を行い、化合物18とする。更に化合物18を、トルエン/エタノール混合溶媒中、0.25当量のアゾイソブチロニトリル (A I B N) の存在下、2.5当量の水素化トリブチルスズと90℃で反応を行い、更に、生成物を塩酸処理することにより化合物19を得る。化合物19を、再度ト-ブチルジメチルシリルクロリド (T B D M S C l) を用いてト-ブチルジメチルシリル化を行った後、塩酸処理により一級アルコールの保護基のみを脱保護し、引き続き得られたアルコールを公知方法により50℃で1時間トシル化して化合物21とする。

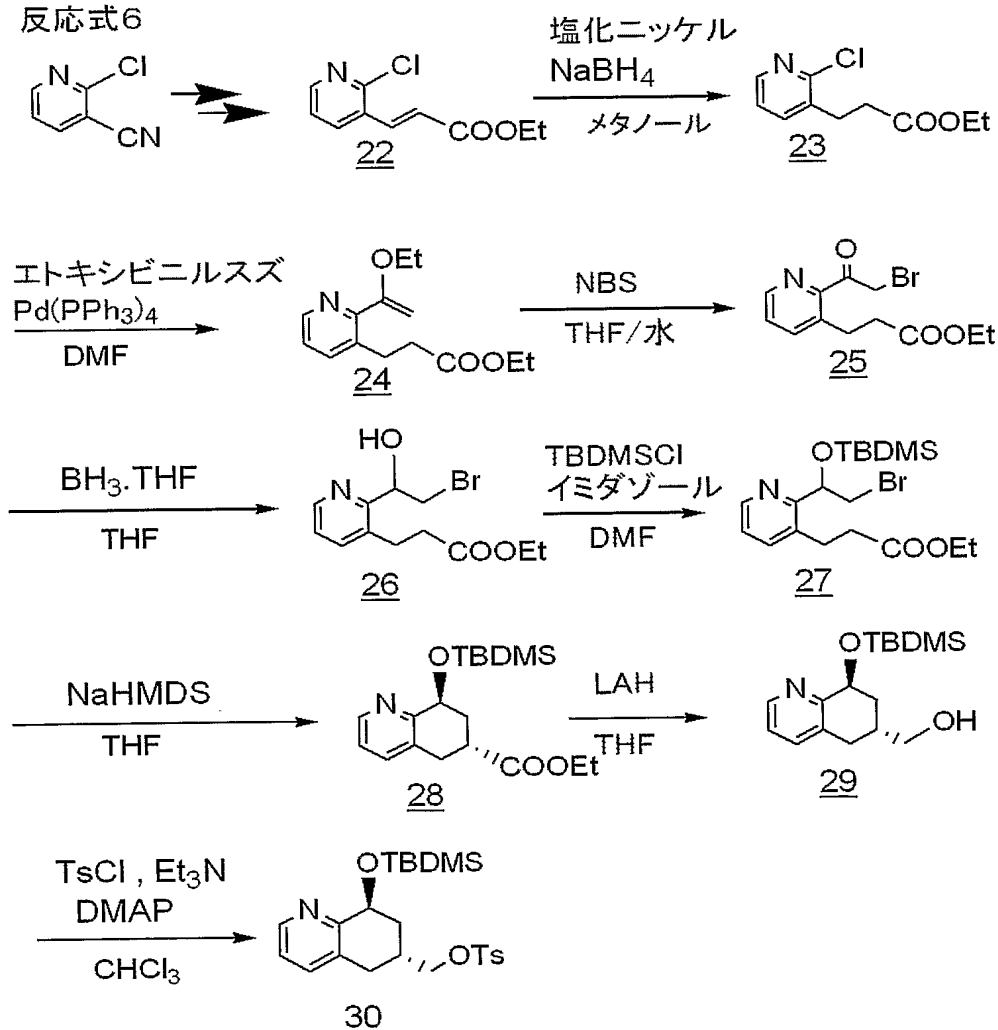
【0143】

製造方法2-5

【0144】

【化21】

反応式6



【0145】

2-クロロ-3-シアノピリジンから公知の方法を用いて誘導した化合物22を、メタノール中、塩化ニッケルの存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いて室温で9時間水素化

還元することにより化合物 23 を得る。化合物 23 を、DMF 中、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム触媒下、120℃で6時間エトキシビニルスズと反応させることにより化合物 24 とする。化合物 24 を、THF-水の混合溶媒中、N-ブロモスクシンイミド（NBS）を用いて室温下15分間ブロモ化を行い化合物 25 を得る。化合物 25 を、THF 中、-10℃～室温にて1時間ボラン還元して化合物 26 を得る。化合物 26 を、DMF 中、公知の方法により TBDMSCl を用いて室温で一昼夜 t-ブチルジメチルシリル化反応を行い化合物 27 とした後、化合物 27 を、THF 中で -78～0℃にてナトリウムビスヘキサメチルジシラジド（NaHMDS）を用いて環化させ、化合物 28 とする。更に化合物 28 を THF 中、水素化リチウムアルミニウムにより室温で約15分間水素化還元を行い化合物 29 とした後、化合物 29 をクロロホルム中、50℃で3.5時間トシル化することにより化合物 30 を得る。

## 【0146】

尚、上記方法で得られた化合物 7、化合物 10、化合物 21 及び化合物 30 は、一般式 [II] で表される化合物に相当するが、該一般式 [II] で表される化合物において、脱離基としてトシル基以外のもの、例えばメタンスルホニル基を採用する場合、対応する試薬、例えばメタンスルホニルクロリド等を用いて上記反応に準じて脱離基を導入すればよい。

## 【0147】

## 製造方法 3

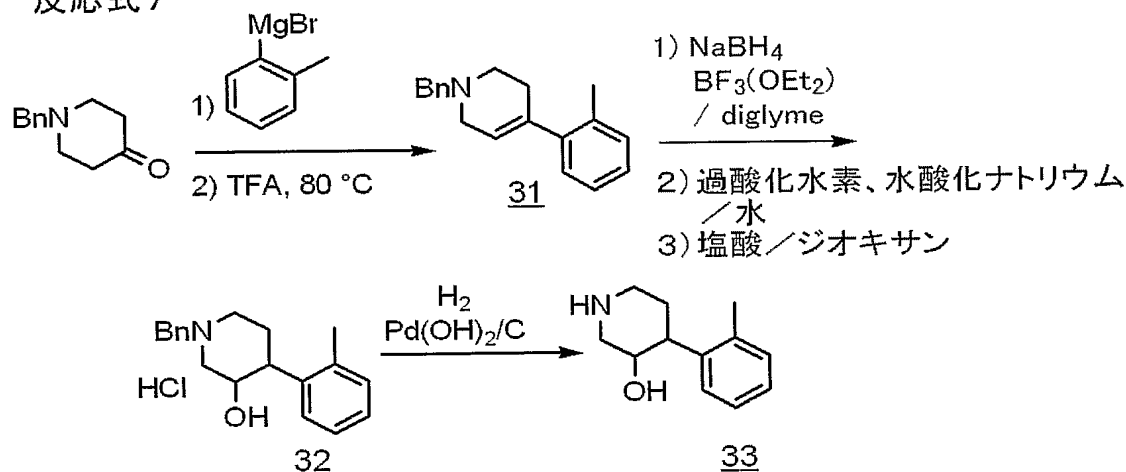
一般式 [III] で表される化合物は、以下の方法により調製することができるほか、WO 02/88089 号パンフレットに記載の方法に準じて調製可能である。

## 製造方法 3-1

## 【0148】

## 【化22】

## 反応式 7



## 【0149】

o-トルイルマグネシウムブロミドとベンジルピペリドンとを、1) THF 中、0℃で30分間反応させ、2) 得られた付加体をトリフルオロ酢酸中、80℃で1時間反応させ、化合物 31 とする。続いて化合物 31 を、1) ジグライム中で、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体（BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>）と水素化ホウ素ナトリウムから発生させたジボランによりヒドロホウ素化し、2) 続いてアルカリ性過酸化水素水で処理することによりアルコール体とした後、3) 塩酸 / ジオキサン溶液を加え、塩酸塩である化合物 32 を得る。更に、化合物 32 のベンジル基を、メタノール / エタノールの混合溶媒中、水素気流下、水酸化パラジウム触媒を用いて加水素分解することにより化合物 33 とする。

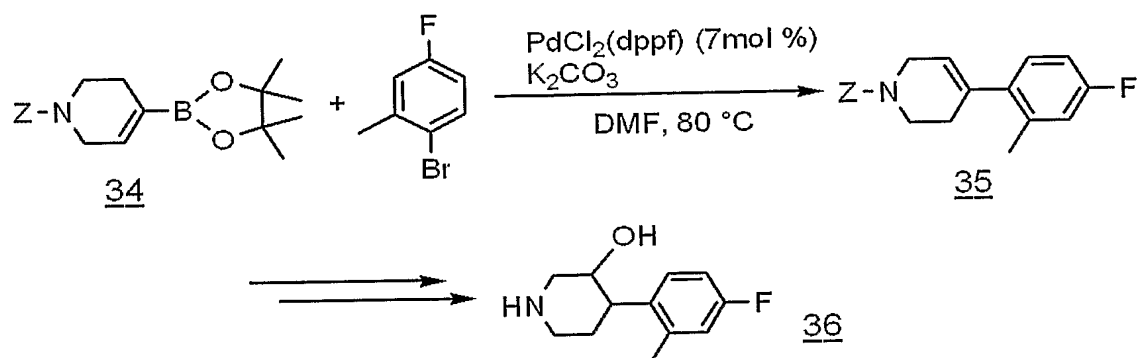
## 【0150】

## 製造方法 3-2

## 【0151】

## 【化 2 3】

## 反応式 8



## 【0152】

化合物 34 と 1-ブromo-4-フルオロ-2-メチルベンゼンとを DMF 中、7 モル % の塩化 [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム [ $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ] 及び 3 当量の炭酸カリウムの存在下、 $80^\circ\text{C}$  で 6 時間攪拌することにより化合物 35 を得る。続いて化合物 35 を製造方法 3-1 と同様に反応を行い化合物 36 とする。

## 【0153】

尚、化合物 34 は、例えば以下の方法で調製可能である。即ち、N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-オンを THF 中で  $-78^\circ\text{C}$  にてリチウムビスヘキサメチルジシラジドと反応させ、続いて N, N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)を加えて、 $-78 \sim 0^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌することにより 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを得る。続いて得られた化合物をジャーナルオブオルガニックケミストリー (J. Org. Chem.), 1997, 62 (19), 6458-6459 頁に記載の方法に準じて反応を行い、化合物 34 とする。

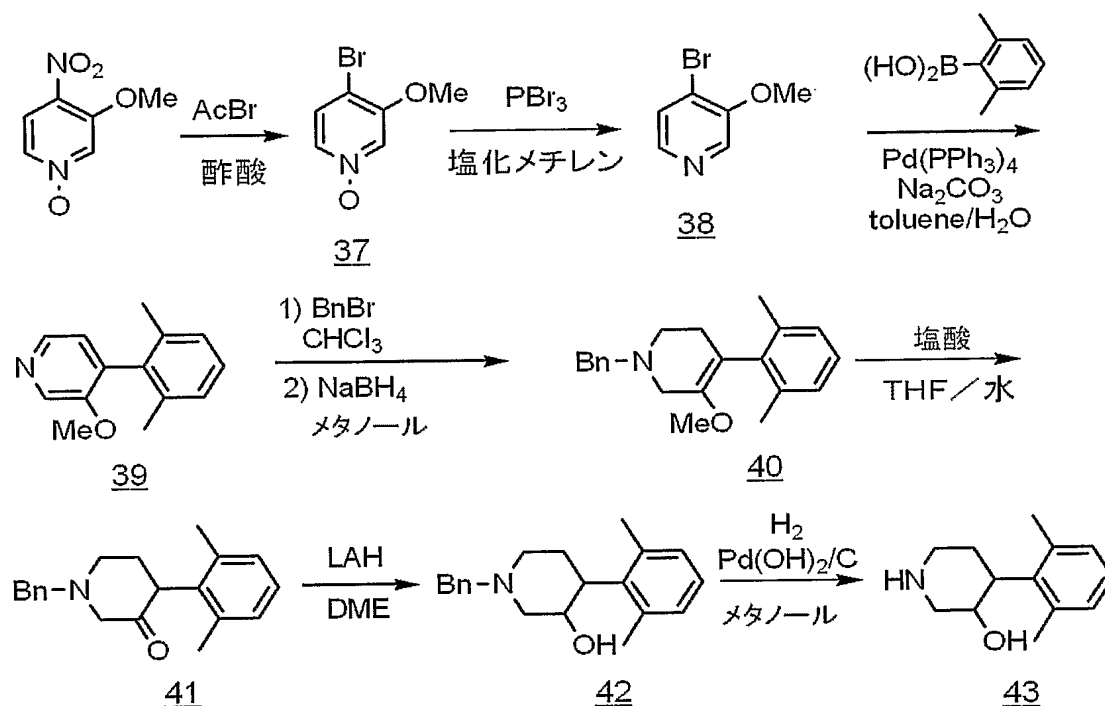
## 【0154】

製造方法 3-3

## 【0155】

## 【化 2 4】

## 反応式 9



## 【0156】

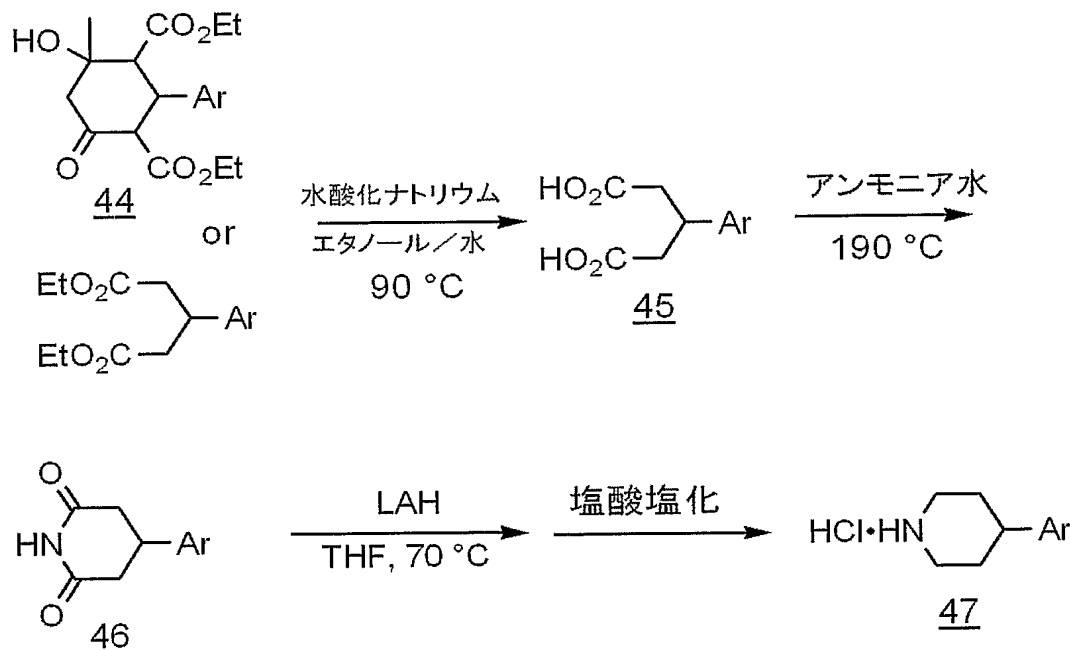
3-メトキシ-4-ニトロピリジンオキシドを、酢酸中、80℃でアセチルブロミド ( $\text{AcBr}$ ) と2.5時間反応させることにより化合物37を得る。化合物37を、塩化メチレン中、50℃にて3臭化リン ( $\text{PBr}_3$ ) を用いて2時間反応することにより化合物38を得る。化合物38を、トルエン及び水の混合溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム及び炭酸ナトリウムの存在下、2,6-ジメチルフェニルボロン酸と1.10℃で2日間反応させ化合物39を得る。化合物39を、1) ベンジルブロミドを用いてベンジル化後、2) 得られた化合物をメタノール中で水素化ホウ素ナトリウムを用いて氷冷下～室温条件下、23時間水素化還元することにより化合物40を得る。化合物40をTHF中、塩酸を用いて90℃で24時間反応させることにより化合物41とする。化合物41を水素化リチウムアルミニウムを用いて室温から90℃の温度で6時間水素化還元し化合物42とし、更に化合物42のベンジル基を水素気流下、水酸化パラジウム触媒を用いて加水素分解することにより化合物43を得る。

## 【0157】

製造方法 3-4

## 【0158】

【化 2 5】  
反応式 10



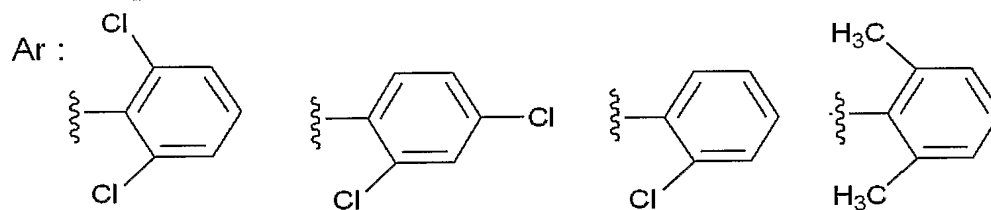
【0159】  
化合物 44 を 90℃ で 1.5 時間 カセイソーダ を用いた アルカリ加水分解 により 化合物 45 を得る。化合物 45 は、対応する エステル を加水分解 することによっても得ることができる。化合物 45 を アンモニア水中 190℃ で 2 時間 加圧反応 させることにより 化合物 46 を得る。化合物 46 を 従来公知の方法 により THF 中、70℃ にて 水素化リチウムアルミニウム により 水素化還元 し、続いて 塩酸/ジオキサン を用いて 塩酸塩 に変換 し 化合物 47 を得る。

【0160】

製造方法 3-4 において Ar としては、例えば以下のものが例示される。

【0161】

【化 2 6】



【0162】

製造方法 4

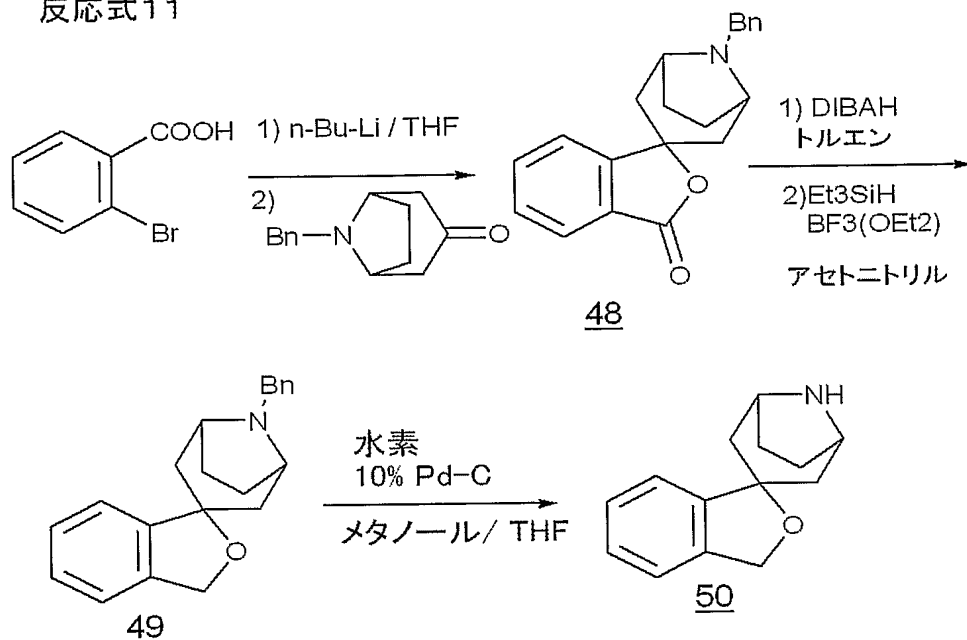
製造方法 4 は、 $R_2$  と、 $R_2'$  若しくは  $R_3'$  とが一緒になって、 $C_{1-3}$  アルキレン基若しくはオキシ  $C_{1-3}$  アルキレン基を形成した場合の一般式 [III] で表される化合物の合成方法である。又、下記の方法以外にも、例えば、テトラヘドロン、1998 年、54 巻、8047 頁；ジャーナルオブオルガニックケミストリー (J.org.Chem.)、1961 年、26 巻、395 頁；ケミカル ファーマシューティカル ブルティン (Chem.Pharm.Bull.)、1963 年、11 巻、333 頁等に記載の方法に準じて調製可能である。

【0163】

製造方法 4-1

【0164】

【化 27】  
反応式 11



【0165】

p-ブロモ安息香酸の THF 溶液に、1)  $-78^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウムを加え、同温度で 30 分間攪拌する。2) 続いて反応液に  $N$ -ベンジル-アザビシクロオクタン-3-オンの THF 溶液を加えて、 $-78^\circ\text{C}$  から  $-15^\circ\text{C}$  の間で 3 時間反応を行うことにより化合物 48 を得る。化合物 48 を、1) トルエン中、 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBALH) を用いてラクツールに還元し、2) 更に、得られたラクツールをアセトニトリル中でトリエチルシラン ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) 及び  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いて還元し、化合物 49 を得る。続いて化合物 49 をメタノール / THF 混合液中で水素気流下、10% パラジウムカーボンに触媒としてベンジル基の加水素分解を行い、化合物 50 とする。

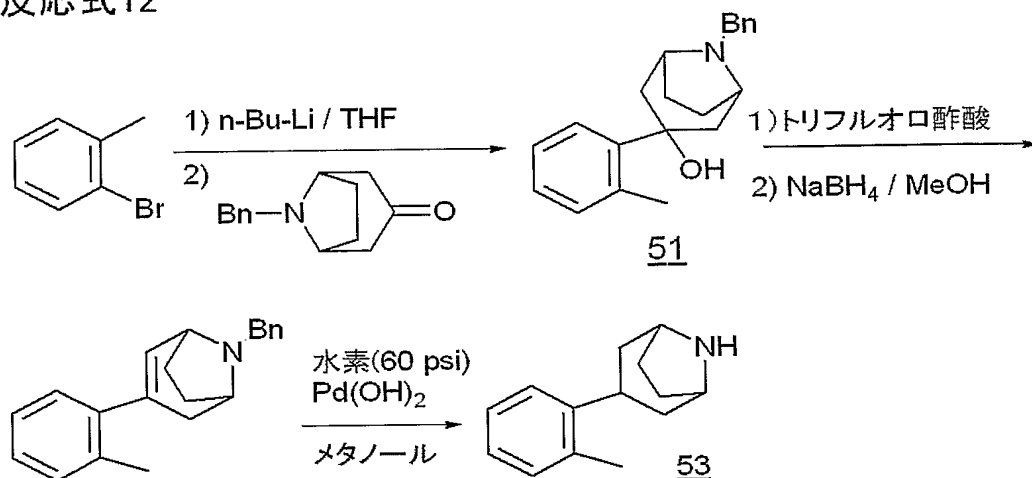
【0166】

製造方法 4-2

【0167】

【化 28】

反応式 12



製造方法 4-1 において、 $O$ -ブロモ安息香酸の代わりに  $O$ -ブロモトルエンを用いて同様に反応を行い、化合物 51 を得る。化合物 51 をトリフルオロ酢酸 (TFA) を用い

て製造方法 3-1 と同様の条件で処理することにより化合物 52 とする。化合物 52 は、反応混合物中に原料である N-ベンジルアザビシクロオクタン-3-オンを含むため、水素化ホウ素ナトリウム処理することにより N-ベンジルアザビシクロオクタン-3-オンのみを選択的に還元し N-ベンジルアザビシクロオクタン-3-オールとして除去し、続いて得られた化合物 52 のベンジル基を水酸化パラジウム触媒を用い加圧条件下 (60 psi)、加水素分解することにより化合物 53 を得る。

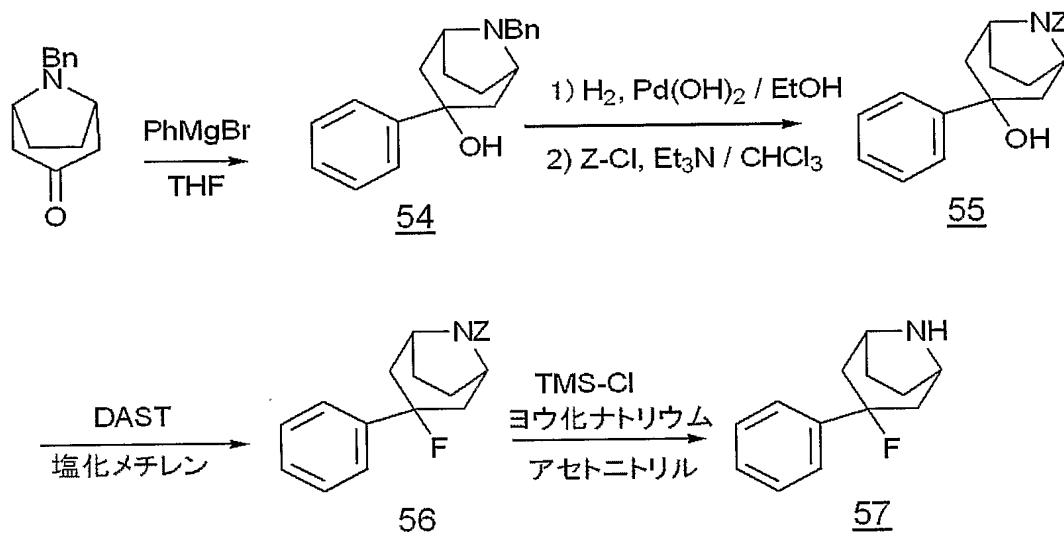
【0168】

製造方法 4-3

【0169】

【化29】

反応式 13



【0170】

N-ベンジリアザビシクロオクタン-3-オンの  $\text{THF}$  溶液に  $0^\circ\text{C}$  にてフェニルマグネシウムブロミド ( $\text{PhMgBr}$ ) を加え、約 30 分間反応を行い、化合物 54 を得る。続いて化合物 54 を、1) エタノール中、ベンジル基を水素気流下、水酸化パラジウムを触媒として加水素分解により除去し、2) 得られたをアミンクロホルム中で塩化カルボベンゾキシ ( $\text{Z-Cl}$ ) / トリエチルアミンを用いてベンジロキシカルボニル化を行い化合物 55 とする。得られた化合物 55 は塩化メチレン中、 $-78^\circ\text{C}$  でジエチルアミノサルファイトリフルオリド ( $\text{DAST}$ ) によりフッ素化を行い、化合物 56 を得る。続いて化合物 56 をアセトニトリル中、トリメチルクロロシラン ( $\text{TMS-Cl}$ ) 及びヨウ化ナトリウムを用いて室温でベンジロキシカルボニル基を除去して化合物 57 を得る。

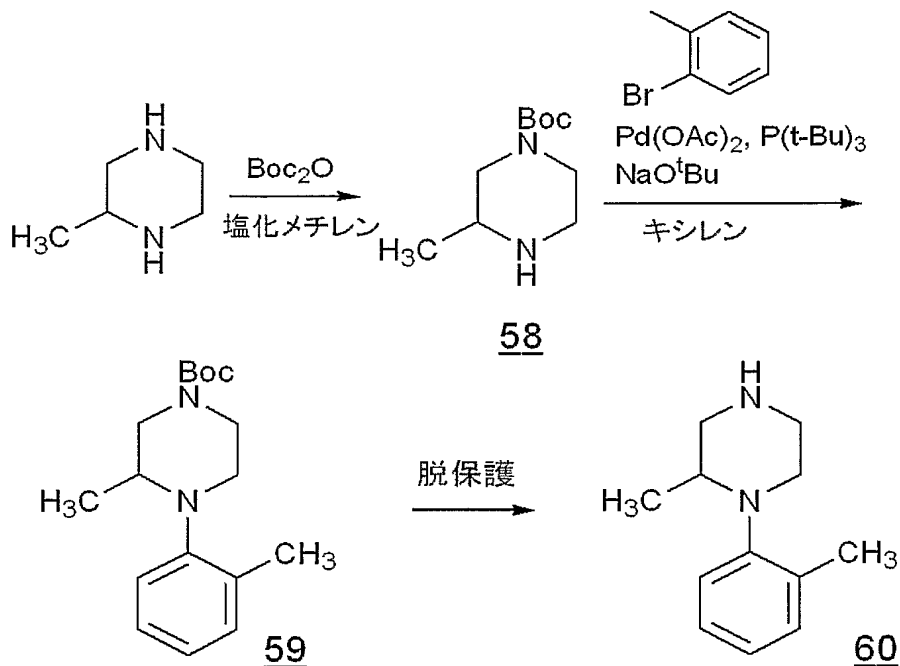
【0171】

製造方法 4-4

【0172】



【化 30】  
反応式14



## 【0173】

2-メチルピペラジンに塩化メチレン中、二炭酸ジ-tert-ブチルを用いて室温にてBoc基を導入し化合物58とする。続いて、化合物58をキシレン中、酢酸パラジウム触媒下、120℃にてナトリウム-tert-ブトキシド及びトリブチルホスフィン存在下、o-ブロモトルエンと反応させ化合物59を得る。続いて化合物59をトリフルオロ酢酸を用いて室温でBoc基を脱保護することにより化合物60を得る。

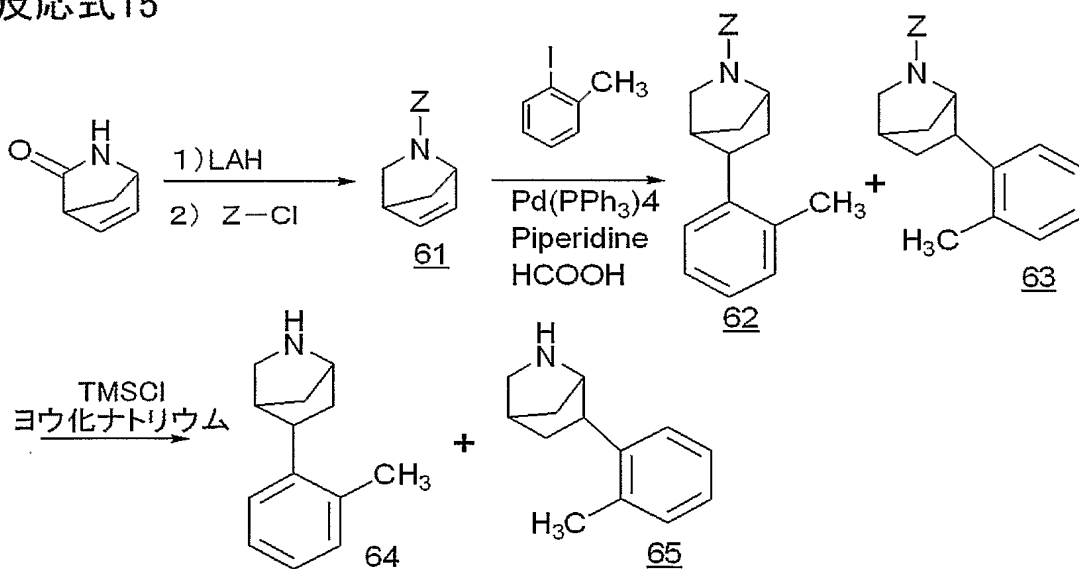
## 【0174】

製造方法5

## 【0175】

## 【化 31】

## 反応式15



## 【0176】

ラセミ体の2-アザビシクロ[2.2.1]-5-ヘプテン-3-オンを、1) THF/エーテル混合液中で水素化リチウムアルミニウムを用いて還元し、2) 引き続きアミノ

基を水酸化ナトリウム溶液中、塩化カルボベンゾキシ (Z-C1) を用いて室温でベンジルオキシカルボニル化を行い、化合物 6 1 とする。化合物 6 1 を DMF 中、ギ酸、ピペリジン、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム触媒の存在下、*o*-ヨードトルエンと 80℃ で 4 時間反応を行い、化合物 6 2 と化合物 6 3 の混合物を得る。引き続きこれらの化合物の製造方法 4-3 と同様にベンジルオキシカルボニル基を除去し、化合物 6 4 及び化合物 6 5 を得る。

#### 【0177】

以上の方法によって得られる本発明化合物は、それ自体既知の精製方法により精製を行ってその純度を向上させることができる。そのような精製方法としては、例えば、シリカゲル、アルミナ等の吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いた精製、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出、再結晶・再沈澱等の方法及びそれらの方法の組み合わせを用いることができる。

#### 【0178】

また、本発明の化合物は、光学異性体が存在する場合があるが、この場合、本発明の化合物は、ラセミ混合物で使用することができ、また、例えば、光学活性な充填剤を充填したカラムクロマトグラフィー等を用いる光学分割に供し、各々の異性体を単離して使用してもよい。

#### 【0179】

本発明の化合物は、それ自体既知の方法により、薬学的に許容されうる塩とすることができ、また、逆に塩を遊離化合物に変換することもできる。

#### 【0180】

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば、下記の薬理試験例により証明される。

#### 薬理試験例 1 (ノシセプチン受容体結合阻害実験)

ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードする cDNA を発現ベクター pCR3 (Invitrogen 社製) に組み込み、pCR3/ORL1 を作製した。次に、pCR3/ORL1 をトランスフェクタム (Nippongene 社製) を用いて CHO 細胞に導入し、1mg/ml G418 に耐性の安定発現株 (CHO/ORL1 細胞) を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。膜画分 11μg、50pM [<sup>125</sup>I] Tyr14-Nociceptin (Amersham Pharmacia 社製)、1mg の Wheat germ agglutinin SPA beads (PVT ベースのもの; Amersham Pharmacia 社製) 及び被験化合物を NC buffer (50mM Hepes、10mM 塩化ナトリウム、1mM 塩化マグネシウム、2.5mM 塩化カルシウム、0.1% BSA、0.025% バシトラシン、pH 7.4) に懸濁させ、37℃ で 60 分間インキュベーションした後、放射活性を測定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、本発明の化合物による [<sup>125</sup>I] Tyr14-Nociceptin 結合の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) で表示する。その結果を表 5 に示す。

#### 【0181】

【表 5】

実施例化合物	50%阻害濃度 (nM)
実施例 4	3.70
実施例 10	0.37
実施例 16	9.00
実施例 23	0.53
実施例 25	2.50
実施例 29	4.10
実施例 33	9.00

#### 【0182】

薬理試験例 2 (ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する拮抗作用)

ノシセプチン受容体 ORL1 を安定発現した CHO 細胞を用いて、ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1 細胞より調製した膜画分、50 nM ノシセプチン、200 pM  $\text{GTP}\gamma$  [ $^3\text{H}$ ] (NEN 社製)、1.5 mg の Wheat germ agglutinin SPA beads (Amersham Pharmacia 社製) 及び被験化合物を GDP buffer (20 mM HEPES、100 mM 塩化ナトリウム、10 mM 塩化マグネシウム、1 mM EDTA、5  $\mu\text{M}$  GDP、pH 7.4) 中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する拮抗作用は、本発明化合物による  $\text{GTP}\gamma$  [ $^3\text{H}$ ] 結合の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) で表示する。その結果を表 6 に示す。

【0183】

【表 6】

実施例化合物	50%阻害濃度 (nM)
実施例 4	1.80
実施例 10	0.08
実施例 16	2.50
実施例 23	1.20
実施例 25	4.20
実施例 29	4.70
実施例 33	5.90

【0184】

薬理試験例 3 (拮抗試験)

雄性 ICR (CD-1) マウス (20-40g) を使用し、ノシセプチンアゴニストにより生じる運動抑制に対する拮抗作用を観察した。即ち、20 cm×30 cm×20 cm のケージ内でのマウスの運動量を、赤外線センサーを用いて測定した。0.5%メチルセルロース液もしくは溶媒に溶かした試験化合物 (1-10 mg/kg) とノシセプチンアゴニスト (0.3-1 mg/kg) を皮下投与し、60 分間の運動量を測定した。測定期間中のノシセプチンアゴニスト群の運動量と溶媒投与群の運動量の差を 100% として、試験化合物群の運動量を % で表すことにより評価した。その結果を表 7 に示す。これらは、1 mg/kg の投与量であるが、本発明化合物は、いずれも強い拮抗作用を示すことが判った。

【0185】

【表 7】

実施例化合物	運動量 (%)
実施例 16	> 75%
実施例 25	> 75%
実施例 29	> 75%
実施例 33	> 75%

【0186】

一般式 [I] で表される化合物を含んで成る医薬組成物

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代

表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として使用することができる。

#### 【0187】

本発明の化合物は、実際に臨床的に使用する場合、通常、その投与形態に合わせて薬学的に許容されうる添加剤と共に各種剤形に製剤化した後投与することができる。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤を使用することができ、具体的には例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

#### 【0188】

これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤としては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

#### 【0189】

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物を基準にして1～100重量%、好ましくは1～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、さらに、治療上有効な他の化合物を含んでもよい。

#### 【0190】

本発明の化合物を、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類や範囲等により変えることができるが、一般には、経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～20mgを1回～数回に分けて、また、非経口投与の場合は、0.002～10mgを1回～数回に分けて投与するのが好ましい。さらに、症状によっては予防的に投与することも可能である。

#### 【発明の効果】

#### 【0191】

本発明の化合物は、ノシセプチン受容体に対しきわめて低濃度で拮抗し、ノシセプチンによるG蛋白質活性化に対してもきわめて低濃度で拮抗作用を有することが示された。また、本発明の化合物は、ノシセプチンアゴニストによる運動抑制に対しても低用量で拮抗作用を有し、更に鎮痛作用を有することが示された。これらのことから、本発明の化合物は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴

う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害、アルツハイマー病に代表される学習記憶力低下、痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬若しくは感情調節薬；尿崩症治療薬若しくは予防薬；多尿症治療薬若しくは予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0192】

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。

【実施例】

【0193】

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社 Wakogel (商標) C-300 またはバイオタージ社製 KP-Sil (商標) Silica プレバックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製 Kieselgel<sup>TM</sup> 60 F<sub>254</sub>, Art. 5744 を用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製 Chromatorex (商標) NH (100-250 mesh または 200-350 mesh) を用いた。1H-NMR は Varian 社製 Gemini (200 MHz、300 MHz)、Mercury (400 MHz)、Inova (400 MHz) を使用し、テトラメチルシランを標準物質として用いて測定した。またマススペクトルは Waters 社製 micro mass ZQ を使用しエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) もしくは大気圧化学イオン化法 (APCI) で測定した。

【0194】

製造例 1

9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの製造

1) 8-ベンジリデン-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

窒素雰囲気下、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 65 mL の無水酢酸 180 mL 溶液にベンズアルデヒド 150 mL を加え 170℃ にて 12 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、過剰の試薬を減圧留去したのち飽和水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し表題化合物 96.4 g を薄茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.81-1.89 (2H, m), 2.83-2.93 (4H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.34-7.45 (5H, m), 7.96 (1H, s), 8.46-8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 222.2 [M+H]<sup>+</sup>

2) 6, 7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 51.4 g のメタノール 800 mL 溶液を -78℃ にてオゾン进行を吹き込みながら 10 時間攪拌した。反応液に硫化メチル 25 mL を加え室温まで昇温後、溶媒を減圧留去した。得られた赤色油状物に酢酸エチルとヘキサンを加え黄色固体を濾取した。得られた黄色固体を酢酸エチル-ヘキサンにて洗浄し表題化合物 30.9 g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.17-2.62 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.04 (2H, t, J=6.1 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  148.1  $[M+H]^+$

3) 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、上記2で得た化合物9.11gの炭酸ジエチル62mL溶液に60%水素化ナトリウム(油性)2.97gを加え130℃にて1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1)にて分離精製し表題化合物11.6gを橙色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.62 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 2.87 (2H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 4.31 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.20-7.28 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  220.1  $[M+H]^+$

4) 7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、上記3で得た化合物21.9gのエタノール400mL溶液に炭酸水素カリウム12.0gおよび35%ホルムアルデヒド水溶液25mLを順次加え50℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗7-ヒドロキシメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルを淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、上記化合物のジクロロメタン400mL溶液にピリジン24mL、トリフェニルホスフィン39.3gおよびヨウ素19.0gを順次加え室温にて18時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=35/65)にて分離精製し表題化合物25.0gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.39-2.49 (1H, m), 2.70 (1H, dt,  $J=4.9, 14.0\text{ Hz}$ ), 2.99 (1H, dt,  $J=4.9, 17.7\text{ Hz}$ ), 3.20-3.29 (1H, m), 3.72 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 3.79 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 4.14-4.25 (2H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.72-8.74 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  360.0  $[M+H]^+$

5) 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、上記4で得た化合物25.0gのトルエン400mL溶液を135℃にて加熱還流下、水素化トリ-n-ブチルスズ18.0mLおよびV-40(1, 1'-アゾビス(シクロヘキサン)-1-カルボニトリル)1.50gのトルエン400mL溶液を滴下し2日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのちヘキサンを加えアセトニトリルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=30/70)にて分離精製し表題化合物9.06gを橙色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.12-2.20 (1H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.02-3.11 (3H, m), 4.11 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.27-7.37 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 8.65-

8.67 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  234.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0195】

#### 製造例 2

9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

##### 1) 4-メチルニコチン酸メチルエステル

窒素雰囲気下、4-メチルニコチン酸 6.86 g の N, N-ジメチルホルムアミド 100 mL 溶液に炭酸カリウム 6.89 g およびヨウ化メチル 4.6 mL を順次加え室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 50/50) にて分離精製し表題化合物 2.52 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.07 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  151.9 [M]<sup>+</sup>

##### 2) 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 2.1 mL のテトラヒドロフラン 35 mL 溶液に -78℃ にて 1.50 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 9.8 mL を滴下し、-78℃ にて 30 分攪拌した。反応液に上記 1 で得た化合物 1.63 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液を滴下し、-78℃ にて 30 分攪拌した。次いで反応液にアクリル酸メチル 1.7 mL のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を滴下し、-78℃ にて 1.5 時間攪拌した。さらに反応液に 10% 酢酸水溶液を加え室温まで昇温後、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 99/1) にて分離精製し表題化合物 1.60 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.84 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.94 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  206.0 [M+H]<sup>+</sup>

##### 3) 7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

製造例 1-4 で用いた 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 2 で得た化合物を用いるほかは製造例 1-4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.40-2.46 (1H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 3.74 (3H, s), 7.17-7.19 (1H, m), 8.63-8.65 (1H, m), 9.18 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  346.1 [M+H]<sup>+</sup>

##### 4) 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-7-カルボン酸メチルエステル

製造例 1-5 で用いた 7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 3 で得た化合物を用いるほかは製造例 5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.11-2.19 (1H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.90-3.15 (5H, m), 3.67 (3H, s),

7. 16 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 8. 61 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 8. 87 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  220. 2 [M+H] +

【0196】

### 製造例 3

5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの製造

1) 7, 8-ジヒドロ-6H-イソキノリン-5-オン オキシム

窒素雰囲気下、tert-ブトキシカリウム 11. 4 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン 6. 5 mL のテトラヒドロフラン 125 mL 溶液を加え室温にて 18 時間攪拌した。次いで反応液に 0℃にて亜硝酸 tert-ブチル 17. 5 mL を滴下し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を水-エタノールから結晶化し表題化合物 6. 06 g を淡茶色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 83-1. 95 (2H, m), 2. 75-2. 85 (4H, m), 7. 75 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 8. 43 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8. 46 (1H, s), 8. 79 (1H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  163. 1 [M+H] +

2) 7, 8-ジヒドロ-6H-イソキノリン-5-オン・1塩酸塩

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 6. 06 g のアセトン 300 mL 溶液に 6 N 塩酸 120 mL を加え 80℃にて 12 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮して得られた暗赤色固体を濾取し、エタノールで洗浄後乾燥して表題化合物 5. 39 g を淡黄色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 15-2. 26 (2H, m), 2. 68-2. 74 (2H, m), 2. 96 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 7. 77 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8. 64 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 8. 67 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  148. 1 [M+H] +

3) 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

上記 2 で得た化合物 2. 75 g に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗 7, 8-ジヒドロ-6H-イソキノリン-5-オンを赤色油状物として得た。得られた化合物を用い製造例 1-3 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 37 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2. 60-2. 65 (2H, m), 2. 80-2. 85 (2H, m), 4. 31 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7. 61 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 8. 48 (1H, s), 8. 57 (1H, d,  $J=5.0$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  220. 1 [M+H] +

4) 6-ヨードメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

製造例 1-4 で用いた 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 3 で得た化合物を用いるほかは製造例 1-4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 21 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2. 42-2. 52 (1H, m), 2. 63-2. 69 (1H, m), 2. 96-3. 15 (2H, m), 3. 66 (1H, d,  $J=10.2$  Hz), 3. 74 (1H, d,  $J=10.5$  Hz), 4. 20 (1H, q,  $J=7.1$  Hz), 7. 80 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 8. 65-8. 67 (2H, m)



ESI-MS Found:  $m/z$  360.1 [M+H]<sup>+</sup>

5) 5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル

製造例1-5で用いた7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記4で得た化合物を用いるほかは製造例1-5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.15-2.22 (1H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.87-3.14 (5H, m), 4.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.52 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.57 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.0 Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  234.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0197】

製造例4

5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの製造

1) 7, 8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

窒素雰囲気下、1, 3-シクロヘキサジオン 11.2 gのキシレン 80 mL溶液にマロンアルデヒドテトラエチルアセタール 24 mLおよび酢酸アンモニウム 7.71 gを順次加え、ディーンスターク水分離器を取り付けた還流冷却管を装着し、160℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのち水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3) にて分離精製し表題化合物 2.21 gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.17-2.26 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.17 (2H, t, J=6.2 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 8.27-8.30 (1H, m), 8.67-8.70 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  148.1 [M+H]<sup>+</sup>

2) 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

製造例1-3で用いた6, 7-ジヒドロ-5H-キノリン-1-オンの代わりに上記1で得た化合物を用いるほかは製造例1-3と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.70 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.03 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  220.1 [M+H]<sup>+</sup>

3) 6-ヨードメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

製造例1-4で用いた8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記2で得た化合物を用いるほかは製造例1-4と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.47-2.53 (1H, m), 2.63-2.69 (1H, m), 3.20-3.30 (5H, m), 3.68 (1H, d, J=10.2 Hz), 3.74 (1H, d, J=10.3 Hz), 4.20 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.70-8.73 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  360.1 [M+H]<sup>+</sup>

4) 5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-

## 7-カルボン酸エチルエステル

製造例 1-5 で用いた 7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 3 で得た化合物を用いるほかは製造例 1-5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3 H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.21-2.36 (2 H, m), 2.92-3.30 (5 H, m), 4.13 (2 H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.27-7.31 (1 H, m), 8.03-8.06 (1 H, m), 8.62-8.64 (1 H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  234.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0198】

## 製造例 5

## 4-オートリルピペリジン・1 塩酸塩の製造

## 1) 1-ベンジル-4-オートリル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

窒素雰囲気下、2-ブロモトルエン 12 mL のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液にて  $-78^\circ\text{C}$  にて 1.50 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 75 mL を滴下し、 $-78^\circ\text{C}$  にて 30 分攪拌した。反応液に 1-ベンジル-4-ピペリドン 18.5 mL のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液を滴下し、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗 1-ベンジル-4-オートリルピペリジン-4-オールを黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、得られた化合物にトリフルオロ酢酸 100 mL を加え室温にて 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=85/15) にて分離精製し表題化合物 24.7 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30 (3 H, s), 2.34-2.40 (2 H, m), 2.70 (2 H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.14-3.16 (2 H, m), 3.66 (2 H, s), 5.51-5.56 (1 H, m), 7.11-7.15 (4 H, m), 7.26-7.40 (5 H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  264.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 2) 4-オートリルピペリジン・1 塩酸塩

上記 1 で得た化合物 24.7 g のエタノール 300 mL-水 75 mL 溶液にギ酸 6.0 mL および 10% パラジウム-炭素触媒 12.0 g を順次加え、水素雰囲気下、室温、3 気圧にて 23 時間攪拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去し、溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、粗 4-オートリルピペリジンを白色固体として得た。

上記化合物に 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液を加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物 10.7 g を白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59-1.79 (4 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.70-2.83 (3 H, m), 3.17-3.23 (2 H, m), 7.09-7.26 (4 H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  176.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0199】

## 実施例 1~4

(7S\*, 9S\*)-7-(4-オートリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 フマル酸塩、

(7R\*, 9R\*)-7-(4-オートリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 フマル酸塩、

(7S, 9R) - 7 - (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩および (7R, 9S) - 7 - (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩の製造  
1) 7 - (4-オトリルピペリジン-1-カルボニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オン

窒素雰囲気下、製造例1で得た化合物199mgのジオキサン1.5mL溶液に6N塩酸3.5mLを加え110℃にて2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのちトルエン共沸を二度繰り返して、粗9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸・1塩酸塩を得た。

窒素雰囲気下、得られた化合物のピリジン5.0mL溶液に製造例5で得た4-オトリルピペリジン・1塩酸塩127mgおよび1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・1塩酸塩144mgを順次加え室温にて8時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1) にて分離精製し表題化合物142mgを赤色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-2.00 (5H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.64-2.68 (1H, m), 2.87-2.96 (3H, m), 3.14-3.34 (4H, m), 3.93-3.98 (1H, m), 4.78-4.83 (1H, m), 7.09-7.38 (5H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 8.66-8.68 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 363.3 [M+H]<sup>+</sup>

2) (7RS, 9RS) - 7 - (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールおよび (7RS, 9SR) - 7 - (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール

窒素雰囲気下、上記1で得た化合物142mgのテトラヒドロフラン4.0mL溶液に0℃にて水素化リチウムアルミニウム74.6mgを加え、70℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に硫酸ナトリウム10水和物およびクロロホルムを順次加え、室温にて17時間攪拌した。不溶物を濾別し濾液の溶媒を減圧留去した。残渣を分離用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5) で分離精製して (7RS, 9RS) - 7 - (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール22.9mgを無色アモルファスとして、および (7RS, 9SR) - 7 - (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール12.9mgを無色アモルファスとして得た。

(7RS, 9RS) 体

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86-0.95 (1H, m), 1.06-1.22 (1H, m), 1.65-1.84 (4H, m), 2.02-2.20 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.35-2.42 (1H, m), 2.67-2.81 (3H, m), 2.99-3.03 (2H, m), 4.77-4.82 (1H, m), 5.99 (1H, brs), 7.08-7.28 (5H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 8.36-8.39 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H]<sup>+</sup>

(7RS, 9SR) 体

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58-1.87 (7H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.53-2.75 (4H, m), 2.84-2.89 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 4.93-4.97 (1H, m), 5.75 (1H, brs), 7.07-7.28 (5H, m), 7.43

-7.46 (1H, m), 8.35-8.37 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.4 [M+H]<sup>+</sup>

3) (7S\*, 9S\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩および (7R\*, 9R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩

上記2で得た (7RS, 9RS) 体22.9mgを光学活性カラム (ダイセル社製CH RALCEL ODカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 15mL/min) で光学分割し、先行画分 (保持時間: 12.1分) から、(7S\*, 9S\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール7.9mgを無色アモルファスとして、後画分 (保持時間: 14.8分) から、同 (7R\*, 9R\*) 体8.0mgを無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を7S\*, 9S\* 体と、他方を7R\*, 9R\* 体とした。)

上記両化合物各々に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して (7S\*, 9S\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩および (7R\*, 9R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩をそれぞれ白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

実施例1の化合物 (7S\*, 9S\*) 体

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

実施例2の化合物 (7R\*, 9R\*) 体

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

4) (7S, 9R)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩および (7R, 9S)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩

上記2で得た (7RS, 9RS) 体12.9mgを光学活性カラム (ダイセル社製CH RALCEL ODカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 15mL/min) で光学分割し、先行画分 (保持時間: 11.8分) から、(7S, 9R)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール4.5mgを無色アモルファスとして、後画分 (保持時間: 19.3分) から、同 (7R, 9S) 体4.6mgを無色アモルファスとして得た。

上記両化合物各々に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して (7S, 9R)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩および (7R, 9S)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩をそれぞれ白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

実施例3の化合物 (7S, 9R) 体

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

実施例4の化合物 (7R, 9S) 体

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

【0200】

実施例5

(7R\*, 9R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩の製造

1) 7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [c] ピリジン-9-オン

実施例1~4-1で用いた9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに製造例2で得た化合物を用いるほかは実施例1~4-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.67 (2H, m), 1.83-2.05 (3H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.64-2.73 (1H, m), 2.82-3.02 (3H, m), 3.16-3.40 (4H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 7.10-7.19 (5H, m), 8.61 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.96 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 363.2 [M+H]<sup>+</sup>

2) (7RS\*, 9RS\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-9-オール

実施例1~4-2で用いた7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オンの代わりに上記1で得た化合物を用いるほかは実施例1~4-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94-1.10 (1H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.71-1.88 (4H, m), 2.06-2.2.34 (7H, m), 2.34 (3H, s), 2.62-2.87 (3H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.07-7.26 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.77 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H]<sup>+</sup>

3) (7R\*, 9R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩

上記2で得たラセミ体86.2mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHRALCEL ODカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=6/4; 流速 15mL/min)で光学分割し、先行画分(保持時間: 6.5分)から、(7S\*, 9S\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-9-オール10.1mgを無色アモルファスとして、後画分(保持時間: 15.0分)から、同(7R\*, 9R\*)体28.6mgを無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を7S\*, 9S\*体と、他方を7R\*, 9R\*体とした。)

得られた(7R\*, 9R\*)体に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

【0201】

実施例6

(7R\*, 9S\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-5-オール・1フマル酸塩の製造

1) 7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロシクロヘプタ [c] ピリジン-5-オン

実施例 1~4-1 で用いた 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに製造例 3 で得た化合物を用いるほかは実施例 1~4-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56-1.71 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.63-2.72 (1H, m), 2.84-3.02 (3H, m), 3.14-3.33 (4H, m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 7.09-7.21 (4H, m), 7.61 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ )  
ESI-MS Found:  $m/z$  363.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$   
2) (7R\*, 9S\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-5-オール・1フマル酸塩

実施例 1~4-2 で用いた 7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オンの代わりに上記 1 で得た化合物を用いるほかは実施例 1~4-2 と同様の方法により反応を行い、7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-5-オールを異性体の混合物として得た。

上記混合物 49.7 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AS カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 15 mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間: 14.0 分) から 2 種類のジアステレオマー混合物を、中画分 (保持時間: 20.2 分) から、(7S\*, 9R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-5-オール 4.8 mg を無色アモルファスとして、後画分 (保持時間: 25.8 分) から、同 (7S\*, 9S\*) 体 10.3 mg を無色アモルファスとして得た。さらに先行画分を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=8/2; 流速 15 mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間: 12.1 分) から、同 (7R\*, 9S\*) 体 2.7 mg を無色アモルファスとして、後画分 (保持時間: 14.9 分) から、同 (7R\*, 9R\*) 体 7.2 mg を無色アモルファスとして得た。(各化合物は未同定であるため、便宜上各々を、7S\*, 9R\* 体、7S\*, 9S\* 体、7R\*, 9S\* 体、7R\*, 9R\* 体とした。)

得られた (7R\*, 9S\*) 体に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.34 (3H, m), 1.55-2.42 (11H, m), 2.34 (3H, s), 2.69-2.89 (2H, m), 3.00-3.09 (3H, m), 4.96 (1H, dd,  $J=1.8, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.07-7.28 (5H, m), 8.33 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  351.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0202】

実施例 7

(7R\*, 9R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-5-オール・1フマル酸塩の製造

1) 7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-5-オン

実施例 1~4-1 で用いた 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに製造例 4 で得た化合物

を用いるほかは実施例1~4-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.57-1.87 (4H, m), 2.13-2.36 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.64-2.72 (1H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.14-3.50 (5H, m), 3.93-3.98 (1H, m), 4.78-4.83 (1H, m), 7.12-7.20 (4H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 8.12-8.15 (1H, m), 8.63-8.64 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 363.2 [M+H]<sup>+</sup>

2) 7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-5-オール

実施例1~4-2で用いた7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オンの代わりに上記1で得た化合物を用いるほかは実施例1~4-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02-1.22 (1H, m), 1.32-1.43 (1H, m), 1.70-1.86 (4H, m), 2.01-2.23 (8H, m), 2.34 (3H, s), 2.65-2.76 (1H, m), 2.86-3.06 (3H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 4.96 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.07-7.26 (5H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 8.32-8.34 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H]<sup>+</sup>

3) (7R\*, 9R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-5-オール・1フマル酸塩

上記2で得たラセミ体193mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHRA LC EL ODカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=8/2; 流速 15mL/min)で光学分割し、先行画分(保持時間: 10.1分)から、(7S\*, 9S\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-5-オール91.1mgを無色アモルファスとして、後画分(保持時間: 18.1分)から、同(7R\*, 9R\*)体83.7mgを無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を7S\*, 9S\*体と、他方を7R\*, 9R\*体とした。)

得られた(7R\*, 9R\*)体に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じである。

#### 【0203】

##### 実施例8

(7R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン・1フマル酸塩の製造

実施例7で得た化合物18.2mgのメタノール4.0mL溶液に20%水酸化パラジウム-炭素触媒28mgおよび10%塩酸-メタノール溶液数滴を順次加え、水素雰囲気下、室温常圧にて20時間攪拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)で分離精製して(7R\*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン5.1mgを無色アモルファスとして得た。

上記化合物に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪

拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03–1.26 (2H, m), 1.64–2.18 (11H, m), 2.34 (3H, s), 2.67–2.83 (3H, m), 2.97–3.17 (4H, m), 7.01–7.21 (4H, m), 7.26–7.28 (1H, m), 7.36–7.40 (1H, m), 8.29–8.31 (1H, m)  
ESI-MS Found:  $m/z$  335.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0204】

#### 製造例 6

(7R, 9S) - トルエン-4-スルホン酸-9- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル及び (7S, 9R) - トルエン-4-スルホン酸-9- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステルの製造

1) (7RS, 9SR) - 9-ヒドロキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル

製造例 1-4 で得た 7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステル 13.74 g (トリフェニルフォスフィンオキシドとの混合物) のトルエン 250 mL 溶液を 130℃ にて加熱還流下、水素化トリ-n-ブチルスズ 13.5 mL および V-40 (1, 1'-アゾビス (シクロヘキサン) -1-カルボニトリル) 936 mg のトルエン 50 mL 溶液を少量ずつ滴下し 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのちヘキサンを加えアセトニトリルで抽出した。アセトニトリル層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ クロロホルム/メタノール = 100/1 ~ 10/1) にて分離精製し表題化合物 1.56 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.56 (1H, m), 1.71 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.93 (1H, m), 3.02 (1H, t,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 4.25 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 5.67 (1H, br s), 7.13 (1H, dd,  $J=5.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ) ESI-MS Found:  $m/z$  236  $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) (7RS, 9SR) - 9- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル

上記 1 で得たアルコール 1.55 g、イミダゾール 1.35 g の N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL 溶液を氷冷し、その混合液に tert-ブチルジメチルクロロシラン 1.99 g を加えた。その後室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1) にて分離精製し表題化合物 1.99 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.00 (3H, s), 0.30 (3H, s), 1.07 (9H, s), 1.46 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.75 (1H, m), 2.02 (1H, t,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 2.53 (2H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=6.9, 14.8\text{ Hz}$ ), 3.55 (2H, m), 4.33 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.32 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=4.9, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  350  $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) (7RS, 9SR) - 9- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7,



8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-メタン-1-オール

上記2で得た生成物1. 99 gのテトラヒドロフラン40 mL溶液を氷冷し、その溶液に水素化リチウムアルミニウム432 mgを加え、室温で30分攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物4. 32 gを少量ずつ加え、終夜攪拌した。反応懸濁液に無水硫酸ナトリウム8. 64 gを加え、室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1）で精製し表題化合物1. 65 gを無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 01 (3H, s), 0. 33 (3H, s), 1. 10 (9H, s), 1. 43 (1H, m), 1. 68 (1H, t,  $J=13. 1\text{ Hz}$ ), 2. 37 (2H, m), 2. 83 (2H, m), 3. 72 (3H, m), 5. 35 (1H, d,  $J=6. 7\text{ Hz}$ ), 7. 31 (1H, dd,  $J=4. 8, 7. 4\text{ Hz}$ ), 7. 64 (1H, d,  $J=7. 5\text{ Hz}$ ), 8. 53 (1H, d,  $J=4. 2\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  308  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) (7R, 9S)-ートルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル及び(7S, 9R)-ートルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル

上記3で得た化合物1. 65 g、4-ジメチルアミノピリジン656 mg、トリエチルアミン1. 50 mLのクロロホルム30 mL溶液を氷冷し、その溶液にp-ートルエンスルホンクロリド2. 05 gを加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1）で分離精製し表題化合物のラセミ体2. 32 gを淡黄色油状物として得た。得られたラセミ体を光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、2 cm $\times$ 25 cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロパノール=95/5）にて光学分割し、先行画分（保持時間: 12. 0分）から(7S, 9R)-ートルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル1. 03 gを黄色油状物として、後画分（保持時間: 18. 0分）から同(7R, 9S)体1. 03 gを黄色油状物として得た。（各化合物は後述の製造例7に記載した不斉合成によりその絶対配置を決定した。）

先行画分(7S, 9R)体

保持時間6. 2分（光学活性カラム、ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、0. 46 cm $\times$ 25 cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 1 mL/min）

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 01 (3H, s), 0. 32 (3H, s), 1. 10 (9H, s), 1. 43 (1H, m), 1. 71 (1H, t,  $J=13. 2\text{ Hz}$ ), 2. 28 (2H, m), 2. 72 (3H, s), 2. 81 (1H, m), 2. 93 (1H, m), 3. 60 (1H, t,  $J=12. 9\text{ Hz}$ ), 4. 15 (2H, m), 5. 32 (1H, d,  $J=6. 6\text{ Hz}$ ), 7. 34 (1H, dd,  $J=4. 8, 7. 4\text{ Hz}$ ), 7. 62 (3H, m), 8. 05 (1H, d,  $J=8. 2\text{ Hz}$ ), 8. 55 (1H, d,  $J=4. 6\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  462  $[\text{M}+\text{H}]^+$

後画分(7R, 9S)体

保持時間10. 0分（光学活性カラム、ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、0. 46 cm $\times$ 25 cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 1 mL/min）

$^1\text{H NMR}$ , ESI-MSは(7S, 9R)体と同じ。

【0205】

製造例7

(7R, 9S) - トルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステルの製造

1) (S) - 4-イソプロピル-3-(4-ペンテノイル) - オキサゾリジン-2-オン  
(S) - 4-イソプロピル-オキサゾリジン-2-オン 108 g のテトラヒドロフラン 2 L 溶液をドライアイス浴にて -70℃ に冷却し、2.66 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 345 mL を加え反応液を -70℃ で 30 分攪拌した。続いて 4-ペンテノイルクロリド 102 mL を -70℃ にて加え 30 分間反応液を攪拌後、水を加えて反応を終結した。ジエチルエーテルで抽出後、有機層を飽和重水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.91 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.31-2.49 (3H, m), 2.92-3.18 (2H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 4.41-4.49 (1H, m), 5.01 (1H, dd, J = 2.8, 10.8 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 2.8, 16.8 Hz), 5.79-5.92 (1H, m)

2) (S) - 3-[(2R) - 2-ベンジロキシメチル-4-ペンテノイル] - 4-イソプロピル-オキサゾリジン-2-オン

上記 1 で得た粗生成物のジクロロメタン 1 L 溶液を 5℃ に冷却しジイソプロピルアミン 160 mL、および 1 M 四塩化チタン-ジクロロメタン溶液 920 mL を加えた。この混合物にベンジルククロメチルエーテル 153 mL を 5℃ にて滴下し、滴下終了後反応液をさらに 1.5 時間氷冷下にて攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物の粗生成物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.79 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.90 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.26-2.48 (3H, m), 3.61-3.67 (1H, m), 3.72-3.78 (1H, m), 4.16-4.38 (3H, m), 4.55-4.62 (3H, m), 5.01 (1H, dd, J = 1.8, 10.2 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 1.8, 18.0 Hz), 5.70-5.83 (1H, m), 7.23-7.36 (5H, m)

3) (R) - 2-ベンジロキシメチル-4-ペンテンカルボン酸

テトラヒドロフラン 500 mL、水 500 mL の混合液を 0℃ に冷却し、水酸化リチウム 1 水和物 70 g、30% 過酸化水素水 330 mL を順次加えた。上記 2 で得た粗生成物をテトラヒドロフラン 1 L、水 500 mL に溶解した溶液を内温が 15℃ 以下になるようにゆっくり滴下し、氷冷下 2 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム 530 g の水溶液および炭酸水素ナトリウム 210 g の水溶液を順次加えた後、テトラヒドロフランを減圧留去した。混合物に水を加え、水層をクロロホルムで二回洗浄した。水層を 6 N 塩酸により酸性にしクロロホルムで 3 回抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し表題化合物を無色油状化合物として 158 g 得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.27-2.55 (2H, m), 2.73-2.88 (1H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 4.52 (3H, s), 5.01-5.12 (2H, m), 5.65-5.86 (1H, m), 7.22-7.37 (5H, m)

ESI-MS Found: m/z 218.3 [M-H] +

4) (S) - 2-ベンジロキシメチル-4-ペンテン-1-オール

上記 3 で得た化合物 157 g を N, N-ジメチルホルムアミド 1.5 L に溶解し氷冷下冷却した。この溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 140 g を加え反応液を氷冷下 30 分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 54 g の水溶液 250 mL を上記反応液に氷冷下加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を終結した。ジエチルエーテルで二回抽出操作を行い、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物を無色油状物として 114 g 得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91–2.03 (1H, m), 2.07–2.13 (2H, m), 2.42–2.48 (1H, m), 3.46–3.52 (1H, m), 3.60–3.78 (3H, m), 4.49–4.52 (2H, m), 4.99–5.08 (2H, m), 5.71–5.83 (1H, m), 7.29–7.38 (5H, m)

5) (R)-2-ヨードメチル-4-ペンテニロキシメチルベンゼン

上記4で得た化合物94gのテトラヒドロフラン2.5L溶液を氷浴にて冷却し、トリエチルアミン128mL, メタンスルホニルクロリド42.7mLを内温10℃以下に保ちながら加えた。反応液を氷浴下30分間攪拌した後、水を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した。残渣にジエチルエーテル、水を加えて分離後、有機層を1N塩酸で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をアセトン600mLに溶解した。この溶液に炭酸水素ナトリウム7.7g、ヨウ化ナトリウム345gを加え室温下、2日間攪拌した。アセトンを減圧留去した後、ヘキサンおよび水により分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより表題化合物を無色油状物として134g得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81–2.00 (3H, m), 2.09–2.13 (2H, m), 3.19–3.27 (2H, m), 3.33–3.42 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.01 (1H, dd,  $J=1.0, 10.8\text{ Hz}$ ), 5.05 (1H, dd,  $J=1.0, 7.2\text{ Hz}$ ), 5.68–5.82 (1H, m), 7.27–7.39 (5H, m)

6) 3-[ (R)-3-ベンジロキシメチル-5-ヘキセニル ]-2-ブロモピリジン

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン32mLのテトラヒドロフラン600mLの溶液を-70℃に冷却し2.66M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液78mLを加え0℃まで昇温した。15分間攪拌後、再び-70℃まで冷却しDMPU48.5mLを加えた。反応液に2-ブromo-3-ピコリン32.7gのテトラヒドロフラン溶液200mLを-70℃下加え、30分間攪拌した。上記5)で得たヨード体30gのテトラヒドロフラン200mL溶液を内温が-60℃以下を保つように加えた後、反応液を内温-30℃になるまで1.5時間かけて攪拌しながら昇温した。反応液に水を一気に加えて反応を終結し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=30/1~10/1) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として21.0g得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62–1.77 (2H, m), 1.78–1.96 (1H, m), 2.22 (1H, dt,  $J=7.5, 7.6\text{ Hz}$ ), 2.72 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.40–3.50 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.00–5.09 (2H, m), 5.71–5.86 (1H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.25–7.39 (5H, m), 7.49 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  360.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$

7) (R)-7-ベンジロキシメチル-9-メチレン-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン

上記6で得た化合物21.0gをN, N-ジメチルホルムアミド1.2Lに溶解し、トリエチルアミン40.4mL, 酢酸パラジウム1.30g, 1, 3-ビスジフェニルホスフィノプロパン3.60gを加え、この混合物を130℃下終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却しジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~3/1) で精製し表題化合物を褐色油状物として13.0g得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38–1.50 (1H, m), 1.9

7-2.08 [1H, m], 2.10-2.22 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.69-2.82 (3H, m), 3.34-3.43 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.26 (1H, s), 5.59 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=4.8, 7.7 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=4.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 280.2 [M+H]<sup>+</sup>  
8) (R)-7-(tert-butylジメチルシラニルオキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オン

上記7で得た化合物13.0gをメタノール500mLに溶解しドライアイス浴にて-70℃に冷却した。この溶液にオゾンガスを導入しながら、内温-70~-50℃下にて9時間攪拌した。窒素ガスを吹き込み過剰のオゾンガスを除去した後、-20℃まで反応液を昇温し、ジメチルスルフィド80mLを加えた。この混合物を室温まで昇温しさらに室温下1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルに希釈後、水で3回および飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をメタノール400mLに溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液100mLを加えて室温にて15分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、クロロホルムで抽出し有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

得られた粗生成物をクロロホルム300mLに溶解し、イミダゾール4.23g、tert-butylジメチルクロロシラン9.36gを加え、混合物を室温下12時間攪拌した。反応液を水、および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を無色油状物として10.2g得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.04 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.68-1.80 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.81-3.10 (3H, m), 3.06 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.31 [1H, dd, J=4.8, 8.2 Hz], 7.59 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.63 (1H, d, J=4.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 306.1 [M+H]<sup>+</sup>  
9) (7R, 9S)-7-ヒドロキシメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール

上記8で得た化合物10.2gのエタノール300mL溶液を90℃に加熱し、水素化トリブチルスズ22.4mLとAIBN (2,2'-アゾビスイソブチロニトリル) 1.32gのトルエン-エタノール (1:1) 混合溶液300mLを加えた。この反応液を15分間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン400mL、1N塩酸200mLを加え室温にて1時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、残った水層をジエチルエーテルで2回洗浄した。水層を3M水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にシクロホルムで5回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えることで表題化合物4.00gを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94-1.10 (1H, m), 1.18-1.29 (2H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.29 (1H, d, J=10.2 Hz), 2.69-2.88 (2H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 4.80 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J=4.7, 7.4 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS Found: m/z 194.1 [M+H]<sup>+</sup>  
10) (7R, 9S)-9-(tert-butylジメチルシラニルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-メタノール

上記9で得た化合物4.00gのN, N-ジメチルホルムアミド溶液100mLにイミダゾール7.05g、およびtert-ブチルジメチルクロロシラン9.33gを加え室温にて24時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン200mL、水50mL、1N塩酸50mLを加え室温下1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、溶媒を減圧留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分離し、水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、表題化合物を無色固体として6.65g得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.23 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.06-1.20 (1H, m), 1.39-1.51 (1H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.40-2.62 (2H, m), 3.35-3.58 (3H, m), 5.10 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=4.2, 7.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  308.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

11) トルエン-4-スルホン酸 (7R, 9S) -9- (tert-ブチルジメチルシリニルオキシ) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル

上記10で得た化合物5.43gを用いて製造例6-4と同様の方法で反応を行い、表題化合物9.30gを得た。この化合物はHPLC (ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1) より94.8% eeであった。

保持時間10.0分 (光学活性カラム、ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、0.46cm $\times$ 25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 1mL/min)

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.28 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.81 (9H, s), 0.98-1.22 (1H, m), 1.39-1.50 (1H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.49-2.72 (2H, m), 3.28-3.37 (1H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 5.02 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=6.2, 6.9\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  462.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【0206】

### 製造例8

スピロ [8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン]  $\cdot$  1塩酸塩の製造

1) 8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクタン-3-オン

トロピノン25gをクロロホルム100mLに溶解し、クロロギ酸クロロエチル50mLを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール100mLを加え、終夜加熱還流を行った。反応液を室温まで冷却後濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

2) 3-オキソ-8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル

上記1で得た粗生成物9.0gをテトラヒドロフラン20mLに溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル15mLを加え、室温で一時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて分離精製し表題化合物8.5gを無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 1.58-1.75 (2H, m), 2.08 (2H, br s), 2.34 (2H, d,  $J=27.0\text{ Hz}$ )

, 2.61-2.78 (2H, brs), 4.48 (2H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  226.1 [M+H]<sup>+</sup>

3) 3-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシメチル)フェニル-8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル

2-ブロモベンジルアルコール5.6gをテトラヒドロフラン20mLに溶解し、-78℃にて1.58M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液34.0mL加え、10分攪拌した。これに上記2で得た化合物6.0gのテトラヒドロフラン30mL溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて脱水し、ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて分離精製し表題化合物4.8gを白色固体として得た。

4) スピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] · 1塩酸塩

上記3で得た化合物4.8gをクロロホルム40mLに溶解し、4-(ジメチルアミノ)ピリジン1.76g、トリエチルアミン6.0mL、p-トルエンスルホンクロリド3.03gを順次加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて脱水し、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて分離精製しスピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] -8-カルボン酸-tert-ブチルエステル4.6gを無色シロップとして得た。上記化合物をメタノール40mLに溶解し、4N塩酸-ジオキサン溶液10mLを加えて室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮、乾燥して表題化合物3.3gを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2.05-2.68 (8H, m), 3.65 (1H, m), 4.11 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.17-7.32 (3H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  216.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0207】

実施例9~10

(7R, 9S) -7-(スピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] -8-イルメチル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール及び(7S, 9R) -7-(スピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] -8-イルメチル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールの製造

1) (7RS, 9SR) -7-(スピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] -8-イルメチル) -9-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン

製造例6で得た(7RS, 9SR) -トルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-イルメチルエステル70mg及び製造例8で得たスピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] · 1塩酸塩33mgのN-メチルピロリドン1.0mL溶液にヨウ化ナトリウム124mg及びトリエチルアミン0.21mLを順次加え、窒素雰囲気下90℃にて5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=19/1) で分離精製し表題化合物40mgを白色粉末として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  505.3 [M+H]<sup>+</sup>

2) (7R, 9S) -7-(スピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター3, 1

(3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ[b]ピリジン - 9 - オール及び (7 S, 9 R) - 7 - (スピロ [8 - アザービシクロ [3, 2, 1] オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ[b]ピリジン - 9 - オール

上記1で得た化合物に1Mテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液1 mLを加え、50℃にて4時間攪拌した後反応液を室温まで冷却した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=9/1〜4/1）で分離精製し表題化合物のラセミ体19 mgを得た。このラセミ体を光学活性カラム（ダイセル社製CHRALPAC ADカラム、2 cm×25 cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 20 mL/min）で光学分割し、先行画分（保持時間: 8.1分）から、(7 S, 9 R) - 7 - (スピロ [8 - アザービシクロ [3, 2, 1] オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ[b]ピリジン - 9 - オール体を6.4 mg、後画分（保持時間: 9.8分）から、同(7 R, 9 S)体6.4 mgをそれぞれ白色粉末として得た。

実施例9の化合物 (7 S, 9 R) 体

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48-1.75 (1H, m), 1.75-1.90 (3H, m), 1.90-2.10 (4H, m), 2.10-2.32 (5H, m), 2.56-2.74 (3H, m), 2.83-3.00 (1H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 4.93 (1H, d, J=7.7 Hz), 5.01 (2H, s), 5.45 (1H, s), 7.06-7.30 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.36 (1H, d, J=5.1 Hz)

ESI-MS Found: m/z 391.2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例10の化合物 (7 R, 9 S) 体

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MS: 実施例9の化合物と同じ。

### 【0208】

製造例9

トルエン-4-スルホン酸-(7 R\*)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン]-7-イルメチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸-(7 S\*)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン]-7-イルメチルエステルの製造

1) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン]-7-カルボン酸エチルエステル

製造例1で得た9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5 H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル6.76 gをトルエン200 mLに溶解し、エチレングリコール30 mL、およびp-トルエンスルホン酸1水和物1.65 gを加えた。この反応混合物をディーンスターク水分離器の下、12時間加熱還流した。室温に冷却後、飽和重水素ナトリウム溶液で中和し酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で分離精製し表題化合物5.39 gを淡黄色油状化合物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, J=6.3 Hz), 1.60-1.71 (1H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.38-2.41 (1H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.10-3.31 (2H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 4.01-4.21 (3H, m), 4.23 (2H, q, J=6.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.4, 6.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 278.2 [M+H]<sup>+</sup>

2) 5, 6, 7, 8, -テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2' - [1, 3] -ジオキソラン] -7-メタノール

窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム 3.68 g のテトラヒドロフラン 30.0 mL 溶液を 0℃ に冷却し、これに上記 1 で得た化合物 5.39 g のテトラヒドロフラン 30.0 mL 溶液を滴下した。反応液を 0℃ で 1 時間攪拌した後、水 3.7 mL、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 3.7 mL、水 11.3 mL を加えた。反応混合物をセライト濾過した後、濾液をクロロホルムで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離、硫酸マグネシウムで乾燥および濃縮した。得られた粗生成物 4.81 g は精製せず次の反応に用いた。

ESI-MS Found: m/z 236.3 [M+H]<sup>+</sup>

3) トルエン-4-スルホン酸-(7R<sup>\*</sup>)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2' - [1, 3] -ジオキソラン] -7-イルメチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸-(7S<sup>\*</sup>)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2' - [1, 3] -ジオキソラン] -7-イルメチルエステル

上記 2 で得た粗生成物 4.81 g のテトラヒドロフラン 50.0 mL 溶液に N, N-4-ジメチルアミノピリジン 750 mg、トリエチルアミン 14.3 mL、および p-トルエンスルホン酸クロリド 7.80 g を加え反応液を 50℃ 下 2 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し表題化合物のラセミ体 3.88 g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13-1.31 (1H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.51-2.72 (2H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J=3.0, 6.3 Hz), 3.88 (1H, d, J=4.2 Hz), 3.99 (1H, dd, J=3.0, 6.3 Hz), 4.12 (1H, dd, J=3.3, 6.3 Hz), 4.28 (1H, dd, J=3.3, 6.3 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.4, 6.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=6.2 Hz), 7.78 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 390.1 [M+H]<sup>+</sup>

このラセミ体 2.28 g を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK OD カラム、2 cm×25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 9/1; 流速 20 mL/min) で光学分割し、先行画分からトルエン-4-スルホン酸-(7R<sup>\*</sup>)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2' - [1, 3] -ジオキソラン] -7-イルメチルエステル 1.10 g を、後画分から同 (7S<sup>\*</sup>) 体 1.13 g を得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 7R<sup>\*</sup>、他方を 7S<sup>\*</sup> とした。)

先行画分 (7R<sup>\*</sup>) 体

保持時間 10.2 分 (光学活性カラム、ダイセル社製 CHIRALPAK OD カラム、0.46 cm×25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 9/1; 流速 1 mL/min)

後画分 (7S<sup>\*</sup>) 体

保持時間 13.2 分 (光学活性カラム、ダイセル社製 CHIRALPAK OD カラム、0.46 cm×25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 9/1; 流速 1 mL/min)

【0209】

実施例 11

(7R<sup>\*</sup>)-7-(スピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3'-H)-イソベンゾフラン] -8-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ



[シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン]・1フマル酸塩の製造

製造例9で得たトルエン-4-スルホン酸-(7R\*)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン]-7-イルメチルエステル84mg及び製造例8で得たスピロ [8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3' H)-イソベンゾフラン]・1塩酸塩53mgのN-メチルピロリドン1.2mL溶液にヨウ化ナトリウム172mg及びトリエチルアミン0.31mLを順次加え、窒素雰囲気下90℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=49/1) で分離精製し(7R\*)-7-(スピロ [8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3' H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン] 67mgを白色粉末として得た。

上記化合物21.6mgに等モルのフマル酸およびエタノールを加えて溶解後、溶媒を減圧留去して残渣に酢酸エチル/ヘキサンを加えて洗浄した。洗液を除去後減圧下乾燥することにより表題化合物25mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.16-1.40 (1H, m), 1.84 (1H, dd, J=12.2, 13.3Hz) 2.08-2.38 (6H, m), 2.46-2.63 (2H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.04 (2H, d, J=6.6Hz), 3.30-3.50 (1H, m), 4.01-4.20 (6H, m), 5.09 (2H, s), 6.69 (2H, s), 7.22-7.40 (5H, m), 7.64 (1H, d, J=7.4Hz), 8.33 (1H, d, J=4.9Hz)  
ESI-MS Found: m/z 433.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0210】

実施例12

(7R\*)-7-(スピロ [8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3' H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オン・1フマル酸塩の製造

実施例11で得た遊離アミン体の化合物46mgに4N塩酸-ジオキサン溶液1.8mL及び水0.6mLを加え、14時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、水及び1M水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した後、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3) で分離精製し(7R\*)-7-(スピロ [8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3' H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オン38mgを褐色油状物として得た。上記化合物に等モルのフマル酸およびエタノールを加えて溶解後、溶媒を減圧留去して表題化合物49mgを褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.13-1.40 (1H, m), 1.65-1.85 (1H, m) 2.05-2.35 (4H, m), 2.35-2.80 (4H, m), 2.80-3.25 (4H, m), 3.51-3.80 (2H, m), 3.97-4.20 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.70 (2H, s), 7.18-7.42 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J=4.6, 7.6Hz), 7.87 (1H, d, J=7.6Hz) 8.56 (1H, d, J=4.6Hz)  
ESI-MS Found: m/z 389.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0211】

実施例13

(7R\*, 9S\*)-7-(スピロ [8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1

(3' H) - イソベンゾフラン ] - 8 - イルメチル ) - 9 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1 フマル酸塩の製造

実施例 12 で得た遊離アミン体の化合物 70. 1 mg をテトラヒドロフラン 2 mL に溶解し、メチルマグネシウムブロマイドのジエチルエーテル溶液 (3. 0 M) 180 mL を室温にて加え、30 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて二回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて脱水し、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0. 1 % アンモニア水、クロロホルム/メタノール/ = 15/1) で分離精製し (7 R\*, 9 S\*) - 7 - (スピロ [8 - アザービシクロ [3, 2, 1] オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 9 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オールを得た。(立体化学は未同定であるため、便宜上、7 R\*, 9 S\* とした。) 上記化合物をメタノールに溶解し、等モルのフマル酸を加え、濃縮、減圧乾固し、表題化合物 31. 2 mg を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 48 (3 H, s), 1. 65 - 2. 41 (11 H, m), 2. 64 (1 H, m), 2. 98 (1 H, m), 3. 17 (2 H, br s), 3. 60 - 3. 80 (5 H, m), 4. 98 (2 H, s), 7. 08 - 8. 41 (7 H, m)

ESI-MS Found: m/z 405. 2 [M+H]<sup>+</sup>

【0212】

製造例 10

(6 R\*, 8 S\*) - トルエン - 4 - スルホン酸 - 8 - トリエチルシラニルオキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - イルメチルエステルの製造

1) 3 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) アクリル酸エチルエステル

窒素雰囲気下、2 - クロロニコチノニトリル 13. 9 g のトルエン 280 mL 溶液に 0 °C にて 1. 01 M ジイソブチルアルミニウムヒドライド - ヘキサン溶液 121 mL を滴下し、0 °C にて 1 時間攪拌した。反応液に 0 °C にて氷および 2 N 塩酸 420 mL を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、粗 2 - クロロピリジン - 3 - カルボアルデヒド 10. 4 g を得た。窒素雰囲気下、ホスホノ酢酸トリエチル 7. 7 mL のテトラヒドロフラン 80 mL 溶液に 0 °C にて 60 % 水素化ナトリウム (油性) 1. 54 g を加え、0 °C にて 20 分攪拌した。反応液に 0 °C にて得られた化合物 5. 48 g のテトラヒドロフラン 80 mL 溶液を加え、0 °C にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで昇温後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を結晶化 (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し表題化合物 7. 14 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 36 (3 H, t, J = 7. 2 Hz), 4. 30 (2 H, q, J = 7. 2 Hz), 6. 46 (1 H, d, J = 5. 0 Hz), 7. 27 - 7. 31 (1 H, m), 7. 90 - 7. 94 (1 H, m), 7. 99 (1 H, d, J = 5. 0 Hz), 8. 39 - 8. 41 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 212. 0 [M+H]<sup>+</sup>

2) 3 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸エチルエステル

上記 1 で得た化合物 29. 9 g のメタノール - 水 (4:1) 500 mL 混合溶液に氷冷下、塩化第一銅 13. 6 g、水素化ホウ素ナトリウム 5. 18 g を加え、同温で 45 分間攪拌した。さらに原料の消失を薄層クロマトグラフィーで確認しながら、水素化ホウ素ナトリウム 5. 18 g を 2 度に分けて加え同温で攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で分離精製し表題化合物 26. 3 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.69 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=4.7, 7.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.6, 7.4 Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.6, 4.7 Hz)

ESI-MS Found: m/z 214.1 [M+H]<sup>+</sup>

3) 3-[2-(1-エトキシビニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、上記2で得た化合物21. 1gのN, N-ジメチルホルムアミド400 mL溶液に、トリブチルエトキシビニルスズ43. 4 mLおよびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム6. 85 gを加え、120℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶の固体をセライト濾去した。濾液を酢酸エチルにて希釈し飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で分離精製し表題化合物22. 9gを茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (3H, m), 1.39 (3H, m), 2.62 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.55 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.53 (1H, m), 8.43 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 250.2 [M+H]<sup>+</sup>

4) 3-[2-(2-プロモアセチル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル

上記3で得た化合物22. 9gのテトラヒドロフラン-水(15:1)500 mL混合溶液に、N-プロモコハク酸20. 6gを加え、室温にて20分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で分離精製し表題化合物18. 9gを灰色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22 (3H, m), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.27 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.11 (2H, m), 4.89 (2H, s), 7.42 (1H, m), 7.73 (1H, m), 8.55 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 300.1 [M+H]<sup>+</sup>

5) 3-[2-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、-18℃にて上記4で得た化合物18. 4gのテトラヒドロフラン350 mL溶液に、0. 9Mボラン-テトラヒドロフラン錯体-テトラヒドロフラン溶液68. 2 mLを加え、-18℃にて40分間攪拌した後、反応液にメタノール300 mLを加え室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で分離精製し表題化合物12. 7gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23 (3H, m), 2.66 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.68 (1H, m), 4.12 (2H, m), 5.16 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.55 (1H, m), 8.44 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 304.1 [M+H]<sup>+</sup>

6) (6RS, 8SR)-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

上記5で得た化合物13. 2gのN, N-ジメチルホルムアミド260 mL溶液に、トリエチルクロロシラン14. 7 mLおよびイミダゾール11. 9gを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）で分離精製し3-〔2-（2-ブromo-1-トリエチルシラニルオキシエチル）-ピリジン-3-イル〕-プロピオン酸エチルエステル21.7gを淡黄色油状物として得た。このものは試薬由来の不純物を含んでいる。窒素雰囲気下、-18℃にて上記化合物21.7gのテトラヒドロフラン300mL溶液に1.0Mナトリウムビストリメチルシリルアミド-テトラヒドロフラン溶液52.4mLを加え-18℃にて35分間攪拌した。さらに-18℃にて1.0Mナトリウムビストリメチルシリルアミド-テトラヒドロフラン溶液26.2mLを加え80分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）で分離精製し表題化合物7.44gを茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.67 (6H, m), 0.93 (9H, m), 1.30 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.92 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.28 (1H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.87 (1H, t,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.41 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  336.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

7) (6R\*, 8S\*) - (8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノール及び (6S\*, 8R\*) - (8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノール

製造例6-3で用いた(7RS, 9SR) - 9- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記6で得た化合物を用いる他は製造例6-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物をラセミ体として5.32g得た。

このラセミ体を光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン／イソプロピルアルコール＝50:1; 流速 20mL/min）で光学分割し、先行画分（保持時間14.0分）から、(6R\*, 8S\*) - (8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノールを2.05g、後画分（保持時間18.0分）から、同(6S\*, 8R\*) 体2.37gを得た（両化合物は未同定であるため、便宜上、一方を6R\*, 8S\* 体と、他方を6S\*, 8R\* 体とした）。

先行画分(6R\*, 8S\*) 体

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.66 (3H, m), 0.92 (9H, m), 1.60 (3H, m), 2.09 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.67 (2H, m), 5.16 (1H, t,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, m), 7.39 (1H, m), 8.40 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  294.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

後画分(6S\*, 8R\*) 体

$^1\text{H NMR}$ 、ESI-MSは(6R\*, 8S\*) 体と同じ。

8) (6R\*, 8S\*) - トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル

製造例6-4で用いた(7RS, 9SR) - 9- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-メタン-1-オール代わりに上記7で得た化合物を用いること及び光学分割を行わないこと他は製造例6-4と同様な方法により反応を行い、表題化合物2.98gを得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.60 (3H, m), 0.88 (3H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 1.59 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.49 (1H, dd,  $J=5.1, 16.5\text{ Hz}$ ), 2.67 (1H, m), 2.89 (1H, dd,  $J=5.1, 16.5\text{ Hz}$ ), 4.01 (1H, dd,  $J=6.2, 9.5\text{ Hz}$ ), 4.10 (1H, m), 4.82 (1H, t,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 7

. 08 (1H, m), 7.34 (3H, m), 7.79 (2H, m), 8.38 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 448.3 [M+H] +

【0213】

製造例11

スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩の製造

1) 1-ベンジル-4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)ピペリジン-4-オール

製造例8-3で用いた3-オキソ-8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルの代わりに1-ベンジル-4-ピペリドンを用いる他は製造例8-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物1.83gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90 (2H, dd, J=2.5, 14.1Hz), 2.17 (2H, td, J=4.3, 13.1Hz), 2.50 (2H, td, J=2.5, 11.9Hz), 2.76-2.80 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 7.20-7.37 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 298.1 [M+H] +

2) 1'-ベンジルスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩

製造例8-4で用いた3-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシメチル)フェニル-8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例8-4と同様な方法により反応を行い、表題化合物227gを白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.76 (2H, dd, J=2.6, 14.0Hz), 1.99 (2H, td, J=4.2, 13.1Hz), 2.43 (2H, td, J=2.7, 12.3Hz), 2.82-2.86 (2H, m), 3.59 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.13-7.39 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 280.1 [M+H] +

3) スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩

上記2で得た化合物227gのメタノール1L溶液に20%水酸化パラジウム-炭素触媒31.0gを加え、水素雰囲気下、室温常圧にて21時間攪拌した。反応系を窒素に置换し触媒をセライト濾去した後、溶媒を減圧濃縮して得られた白色固体を濾取し、イソプロパノールで洗浄後減圧乾燥して表題化合物93.2gを白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.89-1.92 (2H, m), 2.46 (2H, td, J=4.8, 13.8Hz), 3.39-3.54 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.22-7.33 (4H, m), 9.61 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 189.9 [M] +

【0214】

実施例14

(6R\*, 8S\*)-6-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール)・1L-酒石酸塩の製法

実施例9~10で用いた(7R, 9S)-トルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル及びスピロ [8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3'H)-イソベンゾフラン]・1塩酸塩の代わりに製造例10で得た化合物及び製造例11で得た化合物を、またN-メチルピロリドンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いることおよび光学分割を行わない事他は実施例9~1

0と同様な方法により反応を行い(6R\*, 8S\*)-6-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール)13.8mgを得た。上記化合物に等モルのL-酒石酸およびエタノールを加えて溶解後、溶媒を減圧留去して残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて洗浄した。洗液を除去後減圧下乾燥することにより表題化合物18.9mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.73-1.88 (1H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.56-2.80 (2H, m), 3.05-3.18 (1H, m), 3.18-3.47 (4H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 4.43 (2H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.24-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.42 (1H, d, J=4.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0215】

製造例12

(3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールおよび(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの製造

1) 1-ベンジル-4-オトリル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0.5Mオトリルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液600mLを0℃に冷却し、1-ベンジルピペリジン-4-オン40.0gのテトラヒドロフラン溶液200mLを10分間かけて滴下した。反応混合物を氷冷下さらに30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を終結し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にトリフルオロ酢酸300mLを加え80℃に加熱し、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1~10/1)で分離精製し、表題化合物39.9gを淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.27 (3H, s), 2.33-2.40 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=8.7 Hz), 3.15-3.19 (2H, m), 3.66 (2H, s), 5.51-5.57 (1H, m), 7.07-7.14 (4H, m), 7.28-7.39 (5H, m)

ESI-MS Found: m/z 264.1 [M+H]<sup>+</sup>

2) (3RS, 4RS)-1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3-オール・1塩酸塩

上記1で得た化合物39.9gジグライム140mLに溶解した溶液に水素化ホウ素ナトリウム11.4g、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体44.1mL、およびジグライム35mLを順に加えた。この反応液を室温下4時間攪拌した後氷浴にて冷却した。水17mLで注意深く処理した後、6M水酸化ナトリウム水溶液50mL、30%過酸化水素水45mLを加えた。この混合物を室温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣に4N塩化水素-ジオキサン溶液50mL、およびジイソプロピルエーテル500mLを加え生成する白色粉末を濾取、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物41.5gを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.88-2.07 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.88-3.21 (3H, m), 3.47-3.62 (2H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.08-7.23 (4H, m), 7.49-7.60 (5H, m)

ESI-MS Found: m/z 282.1 [M+H]<sup>+</sup>

3) (3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールおよび(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの製造

S\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オール

上記2で得た化合物41.5gのエタノール500mL、メタノール1Lの混合溶液に20%水酸化パラジウム-炭素触媒10gを加え、水素雰囲気下、室温常圧にて終夜撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、溶媒を減圧濃縮した。残渣を水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで表題化合物のラセミ体(3RS, 4RS) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オール16.0gを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.83 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.57-2.65 (2H, m), 2.81-2.93 (1H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 7.10-7.32 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 192.1 [M+H]<sup>+</sup>

このラセミ体5.01gを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=4/1)で光学分割し、先行画分から(3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールを2.31g、後画分から同(3S\*, 4S\*)体を2.12g得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R\*, 4R\*、他方を3S\*, 4S\*とした。)

先行画分(3R\*, 4R\*)体

保持時間5.7分(光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALPAK AD、0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=4/1; 流速 1mL/min)

<sup>1</sup>H-NMR, ESI-MSはラセミ体と同じ。

後画分(3S\*, 4S\*)体

保持時間11.3分(光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALPAK AD、0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=4/1; 流速 1mL/min)

<sup>1</sup>H-NMR, ESI-MSはラセミ体と同じ。

## 【0216】

実施例15~16

(7R, 9S) - 7-[(3R\*, 4R\*) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および(7R, 9S) - 7-[(3S\*, 4S\*) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例14で用いた(6R\*, 8S\*) - トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル及びスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]の代わりに製造例7で得た化合物及び製造例12で得た化合物を用いる他は実施例14と同様な方法により反応を行い、(7R, 9S) - 7-[(3R\*, 4R\*) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩14.4mgおよび(7R, 9S) - 7-[(3S\*, 4S\*) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩14.0mgをそれぞれ白色固体として得た。

実施例15の化合物(3R\*, 4R\*)体

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.22-1.38 (1H, m), 1.52 (1H, dd, J=11.8, 12.5Hz), 1.85-2.27 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.71-2.82 (3H, m), 2.89-3.07 (4H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.55 (1H, d, J=12.5Hz), 3.

6.3 (1H, dd, J=3.3, 11.4 Hz), 4.19 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 4.40 (2H, s), 5.01 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.3, 8.0 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J=7.2, 7.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J=5.1, 7.0 Hz), 7.26 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=5.1 Hz)

ESI-MS Found: m/z 367.3 [M+H]<sup>+</sup>  
 実施例16の化合物(3S\*, 4S\*)体

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.23-1.35 (1H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 1.89-2.11 (3H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-2.81 (3H, m), 2.91-3.04 (4H, m), 3.33-3.48 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=11.5 Hz), 3.61 (1H, dd, J=4.8, 11.5 Hz), 4.19 (1H, dt, J=4.4, 10.6 Hz), 4.40 (2H, s), 5.01 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=7.3, 7.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J=4.8, 7.3 Hz), 7.26 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.5, 7.3 Hz), 8.20 (1H, dd, J=1.5, 4.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 367.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0217】

製造例13

(3R\*, 4R\*)-4-(4-フルオロ-オトリル)-3-ヒドロキシピペリジンおよび(3S\*, 4S\*)-4-(4-フルオロ-オトリル)-3-ヒドロキシピペリジンの製造

1) 1-ベンジル-4-(4-フルオロ-オトリル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

製造例12-1で用いたオトリルマグネシウムブロミドを用いる代わりに2-ブロモ-5-フルオロトルエン及びn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液より調製したリチウム試薬を用いること及び溶媒にエーテルを用いることの他は製造例12-1と同様な方法により反応を行い、表題化合物1.83gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.28 (3H, s), 2.32-2.35 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.14 (2H, q, J=2.9 Hz), 3.66 (2H, s), 5.50-5.53 (1H, m), 6.79-6.87 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=6.1, 8.4 Hz), 7.27-7.40 (6H, m)

APCI-MS Found: m/z 282.1 [M+H]<sup>+</sup>

2) (3RS, 4RS)-1-ベンジル-4-(4-フルオロ-オトリル)-3-ヒドロキシピペリジン・1塩酸塩

製造例12-2で用いた1-ベンジル-4-オトリル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例12-2と同様な方法により反応を行い、表題化合物922.9mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.90-2.03 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.96 (1H, t, J=11.0 Hz), 3.06 (1H, td, J=11.0, 4.7 Hz), 3.18 (1H, td, J=12.3, 2.9 Hz), 3.50-3.60 (2H, m), 4.10 (1H, td, J=10.8, 4.4 Hz), 4.42-4.49 (2H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=6.3, 9.4 Hz), 7.54-7.63 (5H, m)

APCI-MS Found: m/z 300.1 [M+H]<sup>+</sup>

3) (3R\*, 4R\*)-4-(4-フルオロ-オトリル)-ピペリジン-3-オールおよび(3S\*, 4S\*)-4-(4-フルオロ-オトリル)-ピペリジン-3-オール



ル

製造例 12-3 で用いた (3R, 4R) - 1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3-オール・1 塩酸塩の代わりに上記 2 で得た化合物を用いる他は製造例 12-3 と同様な方法により反応を行いラセミ体の表題化合物 504 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.58-1.69 (1H, m), 1.78-1.82 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.61 (1H, t,  $J=11.4$  Hz), 2.77 (1H, td,  $J=12.6, 2.7$  Hz), 2.85-2.92 (1H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.31-3.33 (1H, m), 3.83 (1H, td,  $J=10.3, 4.4$  Hz), 6.84-6.91 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m)

APCI-MS Found:  $m/z$  210.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記ラセミ体 504 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD-H カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=9/1、流速 15 mL/min) で光学分割し、先行画分から (3R\*, 4R\*) - 4-(4-フルオロ-オトリル)-3-ヒドロキシピペリジン 161 mg を淡黄色固体として、後画分より同 (3S\*, 4S\*) 体 164 mg を淡黄色固体として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R\*, 4R\* 体と、他方を 3S\*, 4S\* 体とした。)

先行画分 (3R\*, 4R\*) 体

保持時間 11.5 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALPAK AD、0.46 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=9/1; 流速 1 mL/min)

$^1\text{H-NMR}$ 、APCI-MS はラセミ体と同じ。

後画分 (3S\*, 4S\*) 体

保持時間 15.6 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALPAK AD、0.46 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=9/1; 流速 1 mL/min)

$^1\text{H-NMR}$ 、APCI-MS はラセミ体と同じ。

#### 【0218】

##### 実施例 17

(7R, 9S) - 7-[(3S\*, 4S\*) - (4-フルオロ-オトリル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 13 で得た (3S\*, 4S\*) - 4-(4-フルオロ-オトリル)-ピペリジン-3-オールを用い、また粗生成物の分離精製に光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1) を用いる他は実施例 15~16 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 119 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (1H, q,  $J=11.8$  Hz), 1.58 (1H, t,  $J=12.5$  Hz), 1.90-1.96 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.63-3.01 (8H, m), 3.39-3.59 (2H, m), 4.10 (1H, td,  $J=10.2, 4.3$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.64 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=4.3$  Hz)

APCI-MS Found:  $m/z$  385.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 【0219】

##### 製造例 14

(3RS, 4RS) - 3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジンの製造

1) (3RS, 4RS) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

製造例 12 で得た (3RS, 4RS) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン塩酸塩 227 mg をジオキサン-水 (4:5) 混合液 45 mL に溶解させ、トリエチルアミン 405 mg およびクロロギ酸ベンジル 269 mg を加えて、室温にて 4 時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて分離精製し、表題化合物 253.2 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61-1.79 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.75-2.93 (3H, m), 3.83 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 5.15 (2H, s), 7.11-7.20 (9H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  348.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

2) (3RS, 4RS) - 3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 253.2 mg をテトラヒドロフラン 15 mL に溶解し、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (油性) 85.6 mg を加えた。室温にて 30 分撹拌した後、ヨウ化メチル 221 mg を加え、2 時間撹拌した。60% 水素化ナトリウム (油性) 85.6 mg およびヨウ化メチル 221 mg を加え、さらに 2 時間撹拌した後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて分離精製し、表題化合物 264.1 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.76 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.63 (1H, br s), 2.84-2.94 (2H, m), 3.14 (3H, br s), 3.36 (1H, br s), 4.21 (1H, br s), 4.54-4.63 (1H, m), 5.16 (2H, s), 7.07-7.16 (4H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  362.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

3) (3RS, 4RS) - 3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジンの製造

製造例 12-3 で用いた (3RS, 4RS) - 1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3-オール・1 塩酸塩の代わりに上記 2 で得た化合物を用いる他は製造例 12-3 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 168.1 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.20-2.34 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.74 (1H, t,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 2.92-3.04 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.58 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 3.81 (1H, dd,  $J=12.1, 4.0\text{ Hz}$ ), 3.92 (1H, td,  $J=10.3, 4.4\text{ Hz}$ ), 7.11-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  206.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**【0220】**

実施例 18~19

(7R, 9S) - 7-[(3R\*, 4R\*) - 3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩および (7R, 9S) - 7-[(3S\*, 4S\*) - 3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オ

ールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例14で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い表題化合物のジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物は光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1; 流速20mL/min)で分離し、先行画分から(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4R\*)-3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールを、後画分より同(7R, 9S)体を得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R\*, 4R\*体と、他方を3S\*, 4S\*体とした。)上記両化合物をおのおのメタノールに溶解し、等モルのL-酒石酸を加え溶媒を留去することにより、(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4R\*)-3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩12.5mgおよび(7R, 9S)-7-[(3S\*, 4S\*)-3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩8.8mgをそれぞれ白色固体として得た。

実施例18の化合物 (3R\*, 4R\*)体

保持時間11.0分(光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1; 流速1mL/min)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.34 (1H, q, J=12.0Hz), 1.56-1.62 (1H, m), 1.91-1.96 (1H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.28 (1H, dd, J=6.8, 13.2Hz), 2.36 (3H, s), 2.69-2.83 (3H, m), 2.94 (1H, dt, J=2.9, 12.5Hz), 3.01-3.10 (3H, m), 3.13 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=12.5Hz), 3.81-3.87 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.05 (1H, d, J=7.3Hz), 7.07-7.32 (5H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 8.21-8.21 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.4 [M+H]<sup>+</sup>

実施例19の化合物 (3S\*, 4S\*)体

保持時間12.6分(光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1; 流速1mL/min)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.34 (1H, q, J=12.2Hz), 1.59 (1H, t, J=12.8Hz), 1.91-2.14 (3H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.68-2.81 (3H, m), 2.92 (1H, td, J=12.5, 2.9Hz), 3.04-3.09 (3H, m), 3.14 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=11.7Hz), 3.79-3.88 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.05 (1H, d, J=7.3Hz), 7.07-7.32 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=8.1Hz), 8.25 (1H, dd, J=5.1, 1.1Hz)

ESI-MS Found: m/z 381.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0221】

製造例15

(3S\*, 4S\*)-3-フルオロ-4-オトリル-ピペリジン・1塩酸塩の製造

1) (3S\*, 4S\*)-3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下、製造例12-3で得た(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジ

出証特2005-3030878

ン-3-オール 190 mg のクロロホルム 4.0 mL 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル 0.28 mL を加え室温にて 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=75/25）にて分離精製し表題化合物 352 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.60-1.79 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.60-2.91 (3H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.12-4.28 (1H, m), 4.37-4.54 (1H, m), 7.10-7.24 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  314.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

2) (3S\*, 4S\*)-3-フルオロ-4-オトリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルおよび (3R\*, 4S\*)-3-フルオロ-4-オトリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 352 mg のクロロホルム 10 mL 溶液に 0℃にてジエチルアミノ硫黄トリフルオリド 0.53 mL を加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=6/94）にて分離精製し (3S\*, 4S\*)-3-フルオロ-4-オトリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 149 mg を淡黄色油状物として、および (3R\*, 4S\*)-3-フルオロ-4-オトリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 90 mg を淡黄色油状物として得た。（両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3S\*, 4S\* 体と、他方を 3R\*, 4S\* 体とした。）

(3S\*, 4S\*) 体

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.62-1.74 (1H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.89 (2H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 4.06-4.29 (1H, m), 4.45-4.70 (2H, m), 7.07-7.28 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  316.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(3R\*, 4S\*) 体

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.75-1.87 (1H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.70-2.96 (2H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 4.01-4.34 (2H, m), 4.76-4.97 (1H, m), 7.13-7.26 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  316.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

3) (3S\*, 4S\*)-3-フルオロ-4-オトリルピペリジン・1 塩酸塩

窒素雰囲気下、上記 2 で得た (3S\*, 4S\*) 体 149 mg に 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 5.0 mL を加え室温にて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し表題化合物 106 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.91-2.01 (1H, m), 2.08-2.11 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.15-3.24 (2H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 4.85-5.03 (1H, m), 7.14-7.30 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  194.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0222】

実施例 20

(7R, 9S)-7-[ (3S\*, 4S\*)-3-フルオロ-4-オトリルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩の製造

実施例15~16で用いた(3R\*, 4R\*)-4-オトリルルピペリジン-3-オールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリルルピペリジン-3-オールの代わりに製造例15で得た化合物を用いる他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.84 (5 H, m), 2.04-2.18 (4 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.55-2.72 (3 H, m), 2.84-2.99 (3 H, m), 3.32-3.37 (1 H, m), 4.67-4.85 (1 H, m), 4.94-4.96 (1 H, m), 5.40 (1 H, br s), 7.11-7.32 (5 H, m), 7.43-7.46 (1 H, m), 8.35-8.37 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 369.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0223】

製造例16

5'-アザースピロ[8-アザービシクロ[3, 2, 1]オクター3, 1' (3'H) イソベンゾフラン]の製造

1) 8-ベンジル-8-アザービシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-オン

トロピノン25gをクロロホルム100mLに溶解し、クロロギ酸クロロエチル50mLを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール100mLを加え、終夜加熱還流を行った。反応液を室温まで冷却後濃縮し、得られた粗生成物をN-メチルピロリドン80mLに溶解し、ベンジルブロミド43mL、炭酸カリウム99gを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して表題化合物29.5gを淡黄色液体として得た。

2) 5'-アザースピロ[8-ベンジル-8-アザービシクロ[3, 2, 1]オクター3, 1' (3'H) イソベンゾフラン-1'-オン]

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン6.6mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、-78℃にて1.58M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液24.7mLを加え、室温にて30分攪拌した。これを-78℃にて、ニコチン酸1.32gのテトラヒドロフラン10mL溶液に滴下し、30分攪拌した。ここに上記1で得た化合物2.1gのテトラヒドロフラン10mL溶液を滴下し、さらに30分攪拌した。これに2N塩酸50mLを加え、室温で1時間攪拌した。これを酢酸エチルで一回抽出し、水層に5M水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを約9として、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて分離精製し表題化合物1.4gを淡黄色固体として得た。

3) 5'-アザースピロ[8-ベンジル-8-アザービシクロ[3, 2, 1]オクター3, 1' (3'H) イソベンゾフラン]

上記2で得た化合物1.2gをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、-78℃にて1.0M水素化ジイソプロピルアルミニウム-トルエン溶液10.3mLを加えた。1時間攪拌後、室温に昇温し、硫酸ナトリウム10水和物を大過剰加え、4時間攪拌した。これを濾過し、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。これを濾過、濃縮して得られた化合物をアセトニトリル20mLに溶解し、トリエチルシラン17.3mL、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体4.6mLを順次加え、1時間加熱還流した。反応液を濃縮し、クロロホルムにて希釈し4M水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて分離精製し表題化合物703mgを白色固体として得た。

4) 5'-アザースピロ[8-アザービシクロ[3, 2, 1]オクター3, 1' (3'H) イソベンゾフラン]

上記3で得た化合物703mgをメタノール5mLに溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素触媒100mgを加え水素雰囲気化、室温常圧にて一晚攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に10%塩酸-メタノール溶液を加えて濃縮し、塩酸塩とした。これを水に溶解して酢酸エチルで洗浄し、水層を5M水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH約9とし、クロロホルムにて3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して表題化合物232mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.32 (8H, m), 3.63 (3H, brs), 5.07 (2H, s), 7.10 (1H, m), 8.49 (2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  217.2 [M+H]

【0224】

実施例21

(7R, 9S)-7-(5'-アザースピロ[8-アザービシクロ[3, 2, 1]オクタ-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例15~16で用いた(3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例16で得た化合物を用いる他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い、表題化合物34.5mgを白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.30 (13H, m), 2.58-2.73 (3H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.27 (2H, brs), 4.96 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.10-8.50 (6H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  392.2 [M+H] +

【0225】

製造例17

6'-アザースピロ[8-アザービシクロ[3, 2, 1]オクタ-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]

製造例16で用いたニコチン酸の代わりにイソニコチン酸を用いる他は製造例16と同様な方法により反応を行い、表題化合物646mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.66 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.18 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 8.49 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  217 [M+H] +

【0226】

実施例22

(7R, 9S)-7-(6'-アザースピロ[8-アザービシクロ[3, 2, 1]オクタ-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例15~16で用いた(3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例16で得た化合物を用いる他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い、表題化合物625mgを白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72 (2H, m), 1.89 (4H, m), 2.17 (4H, m), 2.60 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.24 (2H, m), 4.95 (1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 5.43 (1H, bs), 7.14 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 8.46 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ) ESI-MS Found:  $m/z$  392 [M+H] +

## 【0227】

## 製造例 18

6'-アザ-5'-フルオロスピロ[8-アザビシクロ[3, 2, 1]-オクター3, 1'-(3' H)-イソベンゾフラン]の製造

## 1) 3-クロロ-2-フルオロピリジン

2, 3-ジクロロピリジン 107.3 g を N-メチルピペリドン 270 mL に溶解させ、フッ化セシウム 268.25 g を加え、窒素雰囲気下 180℃ にて 23 時間撹拌した。この溶液に水 1 L を加えてセライトで濾過し、濾液をジエチルエーテルで 2 回抽出したのち有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、さらに硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を蒸留 (91-95℃/15 mmHg) により精製し、表題化合物 76.14 g を無色液体として得た。

## 2) 3-クロロ-2-フルオロイソニコチン酸

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 97 mL をテトラヒドロフラン 1.2 L に溶解し、-70℃ にて 2.66 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 239 mL を滴下して加えた。30 分撹拌したのちこの溶液に、上記 1 で得た化合物 76.14 g のテトラヒドロフラン 300 mL 溶液を -70℃ にて滴下して加えた。1 時間撹拌したのちドライアイス反応溶液に加え、室温まで昇温させ水 1 L とジエチルエーテルを加え 4 M 水酸化ナトリウム水溶液にて pH 10 に調整した。これを濃塩酸にて pH 1-2 に調整してからジエチルエーテルで 3 回抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物 55.9 g を淡黄色固体として得た。

## 3) 6'-アザ-5'-フルオロスピロ(8-アザビシクロ[3, 2, 1]-オクター3, 1'-(3' H)-イソベンゾフラン)の合成

製造例 16 で用いたニコチン酸の代わりに上記 2 で得た化合物を用いる他は製造例 16 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 80 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.04 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.88 (2H, m), 4.13 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 6.71 (1H, s), 8.42 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  235.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【0228】

## 実施例 23

(7R, 9S)-7-(6'-アザ-5'-フルオロスピロ[8-アザビシクロ[3, 2, 1]-オクター3, 1'-(3' H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 18 で得た化合物を用いる他は実施例 15~16 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 25 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.37 (1H, m), 1.62 (1H, t,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 2.10-2.33 (6H, m), 2.08-2.85 (6H, m), 3.05 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.38 (1H, m), 4.12 (2H, brs), 4.42 (2H, s), 5.05 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 6.99 (1H, brs), 7.22 (1H, m), 7.61 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, brs), 8.26 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  410.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【0229】

## 製造例 19

6'-アザ-7'-フルオロスピロ[8-アザビシクロ[3, 2, 1]-オクター3

1' (3' H) - イソベンゾフラン ] の製造

1) 2-フルオロイソニコチン酸

2-フルオロ-4-メチルピリジン 20 g を水 500 mL に懸濁し、過マンガン酸カリウム 100 g を加えて 115℃ にて 20 時間攪拌した。この反応溶液を熱いうちにセライト濾過した後、濾液を溶媒の量が 1/3 になるまで減圧濃縮した。この溶液を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、pH 2 になるまで塩酸水溶液を加えた。生じた白色固体を濾取し、濾液は酢酸エチルで 2 回抽出し、飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた白色固体を濾取した固体と合わせて表題化合物を 9.51 g 得た。

2) (2-フルオロピリジン-4-イル)-メタノール

氷冷下、上記 1 で得た化合物 500 mg のテトラヒドロフラン 18 mL 溶液に水素化リチウムアルミニウム 538 mg を加え 10 分間攪拌した。この溶液に硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて反応の停止し、これを酢酸エチルで 3 回抽出したのち硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し表題化合物 234 mg を淡黄色固体として得た。

3) 6'-アザ-7'-フルオロスピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1]-オクタ-3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン]

製造例 11 で用いた 2-ブロモベンジルアルコール及び 1-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに上記 2 で得た化合物及び製造例 16-1 で得た化合物を用い、また n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液の代わりに 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液から調製したリチウムテトラメチルピペリジドを用いる他は製造例 11 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 109 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.02 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.83 (2H, m), 4.24 (2H, m), 5.11 (2H, s), 7.08 (1H, m), 8.17 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 235.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0230】

実施例 24

(7R, 9S) - 7 - (6' - アザ - 7' - フルオロスピロ [8 - アザビシクロ [3, 2, 1] - オクタ - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b]ピリジン - 9 - オール・1L - 酒石酸塩の製造

実施例 15 ~ 16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 19 で得た化合物を用いる他は実施例 15 ~ 16 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 41 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.24 - 1.45 (1H, m), 1.64 (1H, t, J = 13.5 Hz), 2.09 - 2.36 (6H, m), 2.60 - 2.85 (6H, m), 3.12 (2H, brs), 3.39 (1H, t, J = 12.4 Hz), 4.12 (2H, rbs), 4.39 (2H, s), 5.06 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.20 (2H, s), 7.22 - 7.33 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.8 Hz) ESI-MS Found: m/z 410.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0231】

製造例 20

3, 3-ジメチルスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H)、4'-ピペリジン] の製造

1) 2-(2-ブロモフェニル)-プロパン-2-オール

窒素雰囲気下、2-ブロモ安息香酸メチル 10.7 g のテトラヒドロフラン 200 mL 溶液に、氷冷下 3.0 M メチルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液 49.5 mL



Lを滴下した。同温度にて15分攪拌した後、室温にて6日間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）にて分離精製し表題化合物7.4gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.75 (6H, s), 2.77 (1H, s), 7.03–7.15 (1H, m), 7.23–7.37 (1H, m), 7.54–7.70 (2H, m)

2) 1-ベンジル-4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール

製造例11-1で用いた2-ブロモベンジルアルコールの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例11-1と同様な方法により反応を行い、表題化合物2.62gを得た。

3) 1'-ベンジル-3,3-ジメチルスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]

上記2で得た化合物2.62gに2N硫酸12mLを加え、100℃で3.5時間攪拌した。氷冷下反応液に2M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて分離精製し表題化合物1.93gを得た。

4) 3,3-ジメチルスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]

上記3で得た化合物1.93gを用いイソプロパノールを用い洗浄しないこと以外は製造例11-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物1.34gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49 (6H, s), 1.70–1.92 (2H, m), 2.30–2.65 (2H, m), 3.30–3.73 (4H, m), 7.02–7.53 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 218.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0232】

実施例25

(6R\*, 8S\*)-6-(3,3-ジメチルスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例14で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]の代わりに製造例20で得た化合物を用いる他は実施例15～16と同様な方法により反応を行い、表題化合物7.0mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.52 (6H, s), 1.71–1.90 (3H, m), 2.27–2.37 (1H, m), 2.45–2.83 (4H, m), 3.10–3.22 (1H, m), 3.22–3.49 (4H, m), 3.61–3.73 (2H, m), 4.48 (2H, s), 4.80–4.87 (1H, m), 7.18–7.40 (5H, m), 7.66–7.73 (1H, m), 8.38–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 379.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0233】

製造例21

スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-[(3'R,S, 4'R,S)-3'-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピペリジン]]の製造

1) 1-ベンジル-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピペリジン-4-オン

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル1.0gのN,N-ジメチルホルムアミド10mL溶液にイミダゾ-

ル0.82g及びtert-ブチルジメチルクロロシラン0.72gを加え、室温で0.5時間攪拌した後、メタノールを加えた。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣はジエチルエーテル30mLに溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム0.30gを加え同温にて1.5時間攪拌した後、メタノールを加えた。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10/1）で残渣の高極性の副生成物を除いた後、N,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、イミダゾール0.41g及びtert-ブチルジメチルクロロシラン0.72gを加え、室温で10分間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1~4/1）で分離精製し、表題化合物566mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.02 (6H, s), 0.83 (9H, s), 2.24-2.37 (2H, m), 2.41-2.60 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.58-3.70 (3H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 7.23-7.38 (5H, m)

2) スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - [(3' RS, 4' RS) - 3' - (tert-ブチルジメチルシリニルオキシメチル) - ピペリジン] ]

製造例11で用いた4-ベンジルピペリドンの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例11と同様な方法により反応を行い、表題化合物130mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -0.13 (6H, s), 0.79 (9H, s), 1.70-1.90 (1H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 2.93-3.06 (1H, m), 3.20-3.37 (3H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.99 (1H, d, J=11.0Hz), 5.08 (1H, d, J=11.0Hz), 7.18-7.32 (1H, m)

#### 【0234】

#### 実施例26~27

(7R, 9S) - 7 - (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - (3' R\*, 4' R\*) - 3 - ヒドロキシメチルピペリジン] - 1' - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール及び (7R, 9S) - 7 - (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - (3' S\*, 4' S\*) - 3' - ヒドロキシメチルピペリジン] - 1' - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールの製造

実施例15~16で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例21で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い表題化合物のジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物は光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALPAK AD、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=2/1; 流速20mL/min）で分離し、先行画分から、(7R, 9S) - 7 - [スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - [(3' R\*, 4' R\*) - 3' - (ヒドロキシメチル) - ピペリジン] ] - 1' - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールを10mg、後画分から、同 (3' S\*, 4' S\*) 体10mgを得た。（両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R\*, 4R\* 体と、他方を3' S\*, 4' S\* 体とした。）

実施例26の化合物 (3' R\*, 4' R\*) 体

保持時間: 6.5分（光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、

0.46 cm×25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 2/1; 流速 1 mL/min)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55–2.00 (5H, m), 2.10–2.32 (3H, m), 2.35–2.74 (5H, m), 2.78–2.96 (2H, m), 3.00–3.11 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J=3.8, 11.0 Hz), 3.49 (1H, dd, J=5.0, 11.2 Hz), 4.96 (1H, d, J=9.9 Hz), 5.07 (2H, s), 5.40 (1H, bs), 7.10–7.34 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.36 (1H, d, J=4.9 Hz)

ESI-MS Found: m/z 395.3 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 27 の化合物 (3' S\*, 4' S\*) 体

保持時間: 11.7 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、0.46 cm×25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 2/1; 流速 1 mL/min)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60–2.13 (5H, m), 2.13–2.32 (3H, m), 2.36–2.75 (5H, m), 2.80–2.95 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J=4.0, 11.6 Hz), 3.40 (1H, dd, J=4.0, 11.2 Hz), 3.49 (1H, dd, J=5.0, 11.2 Hz), 4.96 (1H, dd, J=2.6, 10.8 Hz), 5.07 (2H, s), 7.10–7.34 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=4.9 Hz)

ESI-MS Found: m/z 395.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0235】

製造例 22

1-メチルースピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] の

製造

1) 1'-メチルースピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン]

窒素雰囲気下、1-メタンスルホニルースピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] - 1'-カルボン酸ベンジルエステル (Tetrahedron, 1997, 53, 10983-10992 記載の方法により調製した。) 1 g のトルエン 20 mL 溶液に、65% ナトリウム水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウム-トルエン溶液 3.8 mL を加え 3 時間還流した。反応液を 0℃ まで冷却し、同温度にて 1 M 水酸化ナトリウム水溶液に注いだのち酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% アンモニア水、クロロホルム/メタノール = 5/1) にて分離精製し表題化合物 0.32 g を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68–1.81 (2H, m), 1.88–2.20 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.79–2.91 (2H, m), 3.42 (2H, s), 6.59–6.80 (2H, m), 6.97–7.13 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 203.2 [M+H]<sup>+</sup>

2) 1, 1'-ジメチルースピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン]

上記 1 で得た化合物 0.30 g のメタノール 10 mL 溶液に、氷冷下シアノ水素化ホウ素ナトリウム 187 mg を加えた。1% 塩酸を用いて pH 4~5 に調節した後、37% ホルムアルデヒド溶液 3 mL を加え室温にて 7.5 時間攪拌した。溶媒を留去した後酢酸エチルで希釈し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) にて分離精製し表題化合物 243 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67–1.81 (2H, m), 1.87–2.22 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.74–2.93 (2H, m), 3.20 (2H, s), 6.43–6.53 (1H, m), 6.63–6.78 (1H, m), 7.00–7.18 (2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  217.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 1-メチルスピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン]

上記2で得た化合物243 mgのジクロロエタン7 mL溶液にクロロギ酸1-クロロエチル1.21 mLを加え15時間還流した。溶媒および余分な試薬を留去して得られた残渣をメタノール7 mLに溶解し3時間還流した。溶媒を留去後酢酸エチルで希釈し2 M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(1%アンモニア水、クロロホルム/メタノール=15/1)にて分離精製し表題化合物64 mgを得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  203.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0236】

実施例28

(7R, 9S)-7-(1-メチルスピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例15~16で用いた(3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例22で得た化合物を用いる他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い、表題化合物12.6 mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.29–1.63 (2H, m), 1.88–1.99 (2H, m), 2.04–2.18 (1H, m), 2.18–2.32 (3H, m), 2.71–2.90 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.04–3.22 (4H, m), 3.25–3.42 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.53–3.67 (2H, m), 4.42 (2H, s), 5.01–5.09 (1H, m), 6.50–6.72 (2H, m), 7.02–7.15 (2H, m), 7.20–7.28 (1H, m), 7.57–7.63 (1H, m), 8.22–8.30 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  378.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0237】

製造例23

4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジンの製造

1) 4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

製造例8-3で用いた3-オキソ-8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルの代わりに4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを用い、2-ブロモベンジルアルコールとn-ブチルリチウムから調製したリチウム試薬の代わりに2-クロロフェニルマグネシウムブロミドを用いる他は製造例8-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物9.74 gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.02 (2H, m), 2.24 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.13 (2H, m), 5.15 (2H, s), 7.30 (8H, m), 7.51 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  328.2  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

窒素雰囲気下、-78℃にて4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル5.51 gのクロロホルム160 mL溶液に、ジエチルアミノサルファトリフルオリド5.26 mLを加え、-78℃にて1時間攪拌した。反応液に水

を加えてクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をアセトン-水(2:1)混合溶液150mLに溶解し、0.05M四酸化オスミウム水溶液15.9mLおよびN-メチルモルフォリンN-オキシド3.73gを加え室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて分離精製し表題化合物2.11gを無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.86 (2H, m)、2.71 (2H, m)、3.25 (2H, m)、4.21 (2H, m)、5.17 (2H, s)、7.29 (8H, m)、7.60 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  348.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン

4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル2.11gのアセトニトリル50mL溶液に、トリメチルクロロシラン1.53mLおよびヨウ化ナトリウム1.82gを加え、室温にて30分間攪拌した。さらにトリメチルクロロシラン0.77mL、ヨウ化ナトリウム0.91gを加え10分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1M塩酸にて逆抽出した。水層に水酸化ナトリウムを加え、系を塩基性とした後クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物992mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.17 (2H, m)、2.95 (2H, m)、3.35 (2H, m)、3.51 (2H, m)、7.34 (3H, m)、7.59 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  214.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0238】

実施例29

(6R\*, 8S\*)-6-[4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-イルメチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例14で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩の代わりに製造例23で得た化合物を用いる他は実施例14と同様な方法により反応を行い、表題化合物70.0mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (1H, m)、1.56 (1H, m)、2.08 (1H, m)、2.23 (3H, m)、2.77 (2H, m)、3.01 (4H, m)、3.30 (4H, m)、4.40 (2H, s)、5.01 (1H, m)、7.20 (1H, m)、7.32 (2H, m)、7.41 (1H, m)、7.56 (1H, m)、7.61 (1H, dd,  $J=1.8, 8.7\text{Hz}$ )、8.21 (1H, dd,  $J=1.5, 5.1\text{Hz}$ )、

ESI-MS Found:  $m/z$  375.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0239】

製造例24

3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸ベンジルの製造

1) 8-ベンジル-3-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール

製造例8-3で用いた3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル及び2-プロモベンジルアルコールとn-ブチリチウム-ヘキサン溶液から調製したリチウム試薬の代わりに3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸ベンジルエステル及びフェニルマグネシウムブロミドを用いる他は製造例8-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物2.

80 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68 (1H、m)、2.04 (2H、m)、2.17 (2H、m)、2.80 (2H、m)、3.13 (2H、m)、3.68 (2H、m)、4.11 (2H、s)、7.16 (1H、m)、7.28 (2H、m)、7.41 (3H、m)、7.76 (2H、m)、7.86 (2H、m)

2) 3-ヒドロキシ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボン酸ベンジルエステル

上記1で得た化合物を用い、溶媒をエタノールに替えた他は製造例12-3と同様に反応を行い粗3-フェニル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オールを得た後、得られた化合物を用い、溶媒をクロロホルムに替えた他は製造例14-1と同様な方法により反応を行い、表題化合物248 mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85 (5H、m)、2.32 (4H、m)、4.39 (2H、m)、5.15 (2H、m)、7.26 (10H、m)、

ESI-MS Found:  $m/z$  338.2 [M+H] $^+$

3) 3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボン酸ベンジルエステル

製造例23-2で用いた4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに上記2で得た化合物を用いることおよび溶媒に塩化メチレンを用いた他は製造例23-2と同様な方法により反応を行い、表題化合物91.7 mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.43 (8H、m)、4.41 (2H、m)、5.19 (2H、m)、7.26 (10H、m)、

ESI-MS Found:  $m/z$  340.2 [M+H] $^+$

4) 3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン

製造例23-3で用いた4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに上記3で得た化合物を用いる他は製造例23-3と同様な方法により反応を行い、3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタンと3-フェニル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-2-エンの分離困難な混合物30.3 mgを得た。

#### 【0240】

##### 実施例30

(7R、9S)-7-(3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-8-イルメチル) 6、7、8、9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例15~16で用いた(3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例24で得た化合物を用いる他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い、表題化合物5.84 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.24 (5H、m)、1.60 (1H、m)、2.32 (8H、m)、2.79 (4H、m)、3.04 (2H、m)、5.01 (1H、m)、7.27 (4H、m)、7.46 (2H、m)、7.56 (1H、m)、8.22 (1H、m)、

ESI-MS Found:  $m/z$  381.3 [M+H] $^+$

#### 【0241】

##### 製造例25

(3S\*, 4S\*)-4-(2-クロロフェニル) ピペリジン-3-オールの製造

1) 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下、4-オキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル9.96 gのテトラヒドロフラン250 mL溶液に-78℃にて1.0 M リチウムビス (トリ

メチルシリル) アミド-テトラヒドロフラン溶液 75 mL を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 30 分攪拌した。反応液に  $-78^{\circ}\text{C}$  にて N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 17.9 g のテトラヒドロフラン 75 mL 溶液を滴下し、 $0^{\circ}\text{C}$  にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗 4-トリフルオロメタンスルホニオキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを橙色油状物として得た。

窒素雰囲気下、上記化合物のジオキサン 400 mL 溶液にビス (ピナコラート) ジボロン 12.7 g、酢酸カリウム 14.7 g、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン 1.39 g および塩化 [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム 1.83 g を順次加え、 $80^{\circ}\text{C}$  にて 22 時間攪拌した。反応液をセライト濾過したのち溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 85/15) にて分離精製し表題化合物 15.2 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (12H, s), 1.45 (9H, s), 2.17-2.26 (2H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.91-3.96 (2H, m), 6.44 (1H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  332.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

2) 4-(2-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 3.95 g の N, N-ジメチルホルムアミド 51 mL 溶液に 1-クロロ-2-ヨードベンゼン 1.72 mL、炭酸カリウム 5.31 g および塩化 [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム 474 mg を順次加え、 $80^{\circ}\text{C}$  にて 17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 90/10) にて分離精製し表題化合物 1.61 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.40-2.48 (2H, m), 3.60-3.63 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 5.65 (1H, brs), 7.14-7.41 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  316.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

3) (3S\*, 4S\*)-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-3-オール

製造例 12-2 で用いた 1-ベンジル-4-オトリル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの代わりに上記 2 で得た化合物を用い、塩酸塩化の工程を行わないほかは製造例 12-2 と同様の方法により反応を行い、(3RS, 4RS)-4-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを無色アモルファスとして得た。窒素雰囲気下、上記化合物に 4N 塩酸-ジオキサン溶液を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(3RS, 4RS)-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-3-オールを白色固体として得た。

得られたラセミ体 186 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHRALCPAK AD-H カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 8/2; 流速 20 mL/min) で光学分割し、先行画分 (保持時間: 7.0 分) から、(3R\*, 4R\*)-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-3-オール 71.3 mg を白色固体として、後画分 (保持時間: 11.5 分) から、同 (3S\*, 4S\*) 体 68.2 mg を白色固体として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R\*, 4R\* 体と、他方を 3S\*, 4S\* 体とした。)

先行画分 (3R\*, 4R\*) 体

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52-1.64 (1H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.61 (1H, dd,  $J=9.7, 11.5$  Hz), 2.

7.1 (1H, td,  $J=2.7, 12.1$  Hz), 3.05-3.10 (1H, m), 3.16-3.22 (1H, m), 3.38 (1H, ddd,  $J=1.0, 4.4, 11.4$  Hz), 3.87 (1H, td,  $J=4.6, 10.1$  Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  212.1 [M+H]<sup>+</sup>

後画分 (3S\*, 4S\*) 体

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSは3R\*, 4R\* と同じ。

#### 【0242】

##### 実施例 31

(7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 25 で得た化合物を用いるほかは実施例 15~16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を白色個体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45-1.90 (6H, m), 2.03 (1H, t,  $J=10.1$  Hz), 2.10-2.17 (3H, m), 2.58 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 2.64-2.70 (1H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.21-3.25 (1H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.93 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 10.3 Hz), 5.36 (1H, brs), 7.09-7.18 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  387.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0243】

##### 製造例 26

(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オールの製造

1) 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

製造例 25-2 で用いた 1-クロロ-2-ヨードベンゼンの代わりに 1-クロロ-5-フルオロ-2-ヨードベンゼンを用いる他は製造例 25-2 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 16.7 g を緑色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.41 (2H, s), 3.62 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.05 (2H, s), 5.65 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.18 (2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  334 [M+Na]<sup>+</sup>

2) (3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オール

製造例 25-3 で用いた 4 - (2-クロロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用いる事及び光学分割に光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCPAK AD カラム, 2 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 9/1; 流速 20 mL/min) を用いる他は製造例 25-3 と同様な方法を用い、後画分 (保持時間: 14.8 分) から表題化合物 3.62 g を淡黄色固体として得た。(立体化学は未同定であるため、便宜上、一方を 3R\*, 4R\* 体と、他方を 3S\*, 4S\* 体とした。)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80 (1H, d,  $J=13.0$  Hz)



, 2.11 (1H, m), 2.55 (1H, t,  $J=11.0$  Hz), 2.70 (1H, t,  $J=12.3$  Hz), 3.13 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 3.36 (2H, m), 4.23 (1H, bs), 6.99 (1H, m), 7.19 (2H, m)  
 ESI-MS Found:  $m/z$  230 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0244】

## 実施例 32

(7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 26 で得た化合物を用いるほかは実施例 15~16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.51-1.87 (6H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.09-2.16 (3H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 3.92-4.14 (1H, m), 4.91-4.94 (1H, m), 5.37 (1H, brs), 6.97-7.01 (1H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 8.33-8.34 (1H, m)  
 ESI-MS Found:  $m/z$  405.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0245】

## 実施例 33

(6R\*, 8S\*) - 6 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 14 で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩の代わりに製造例 26 で得た化合物を用いる他は実施例 14 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 13.8 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.65-1.81 (1H, m), 1.83-2.09 (2H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.49-2.78 (3H, m), 2.80-2.96 (1H, m), 3.00-3.18 (3H, m), 3.18-3.34 (1H, m), 3.45-3.72 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.75-5.00 (1H, m), 7.02-7.16 (1H, m), 7.16-7.33 (2H, m), 7.40-7.52 (1H, m), 7.60-7.71 (1H, m), 8.35-8.43 (1H, m)  
 ESI-MS Found:  $m/z$  391.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0246】

## 製造例 27

(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オールの製造

1) 4 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

製造例 25-2 で用いた化合物の代わりに 1-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードベンゼンを用いる他は製造例 25-2 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 3.87 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.41 (2H, s), 3.62 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.05 (2H, s), 5.65 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.19 (2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  334 ( $M+Na^+$ )

2) (3RS, 4RS) - 4 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ  
ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N, N'-ビス(モノイソピノカンフェニルボラン) N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 553 mg のエーテル-テトラヒドロフラン (5:1) 6 mL 溶液に、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体 0.33 mL を加え室温で1.5時間攪拌した。その懸濁液に、上記1で得た化合物 318 mg のエーテル 2 mL 溶液を加え、50℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノール 0.22 mL、水 0.11 mL、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.41 mL、30% 過酸化素水 0.35 mL をゆっくり加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)で分離精製し表題化合物 186 mg を無色油状物として得た。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.54 (1H, m), 1.72 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.32 (1H, m), 4.18 (2H, m), 4.40 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.17 (2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  352 [ $M+Na$ ] +

3) (3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オール

窒素雰囲気下、上記化合物 186 mg に 4 N 塩酸-ジオキサン溶液を加え室温にて1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(3RS, 4RS) - 4 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オールを白色固体として得た。得られたラセミ体 77 mg を光学活性カラム(ダイセル社製 CHRALCPAK AD カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=8/2; 流速 20 mL/min) で光学分割し、後画分(保持時間: 17.2 min) から表題化合物 47 mg を淡黄色固体として得た。(立体化学は未同定であるため、便宜上、一方を 3R\*, 4R\* 体と、他方を 3S\*, 4S\* 体とした。)

ESI-MS Found:  $m/z$  230 [ $M+H$ ] +

【0247】

#### 実施例 34

(7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4 - オートリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4 - オートリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 27 で得た化合物を用いるほかは実施例 15~16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 40 mg を白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.68 (4H, s), 1.92 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 2.14 (4H, m), 2.61 (3H, m), 2.88 (2H, m), 3.20 (2H, m), 4.33 (1H, m), 4.95 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 5.35 (1H, br s), 6.97 (1H, m), 7.16 (3H, m), 7.45 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=4.7$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  405 [ $M+H$ ] +

【0248】

#### 製造例 28

(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-メトキシピペリ

ジンの製造

1) (3S\*, 4S\*)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ  
ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

製造例8-2で用いた8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-オンの代わりに製造例26-2で得た化合物を用いるほかは製造例8-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46-1.58 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.83-1.85 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.76-3.89 (1H, m), 4.18 (1H, br s), 4.44 (1H, br s), 6.99-7.04 (1H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 352.0 [M+Na] +

2) (3S\*, 4S\*)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピ  
ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

製造例14-2で用いた(3RS, 4RS)-1-ベンジロキシカルボニル-3-ヒドロキシ-4-オトリルピペリジンの代わりに上記1で得た化合物を用いるほかは製造例14-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45-1.56 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.81-1.86 (1H, m), 2.50-2.66 (1H, m), 2.72-2.88 (1H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.33-3.47 (1H, m), 4.06-4.23 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 7.18-7.22 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 366.0 [M+Na] +

3) (3S\*, 4S\*)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピ  
ペリジン

窒素雰囲気下、上記2で得た化合物に4N塩酸-ジオキサン溶液を加え室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51 (1H, ddd, J=4.2, 12.3, 25.4 Hz), 1.73-1.89 (1H, m), 2.52 (1H, dd, J=9.9, 11.0 Hz), 2.70 (1H, td, J=2.7, 12.1 Hz), 3.04-3.08 (1H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.45 (1H, td, J=4.3, 10.0 Hz), 3.54 (1H, dd, J=4.2, 11.2 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 244.1 [M+H] +

**【0249】**

## 実施例35

(6R\*, 8S\*)-6-[ (3S\*, 4S\*)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピペリジン-1-イルメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例14で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]の代わりに製造例28で得た化合物を用いるほかは実施例14と同様の方法により反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.68 (1H, m), 1.82-1.95 (3H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.41-2.47 (4H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.36-3.3

9 (1H, m), 3.55 (1H, td,  $J=4.3, 10.1$  Hz), 3.94 (1H, brs), 4.89 (1H, brs), 6.94-6.99 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.15 (1H, brs), 7.24-7.28 (1H, m), 7.46-7.48 (1H, m), 8.40 (1H, brs)  
ESI-MS Found:  $m/z$  405.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0250】

製造例 29

(3RS, 4RS)-4-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル)-3-メトキシピペリジンの製造

1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルピリジン

窒素雰囲気下、2-アミノ-4-メチルピリジン 1.08 g をテトラヒドロフラン 75 mL に溶解し、臭化水素酸ピリジニウムペルブロミド 3.20 g のテトラヒドロフラン 75 mL 溶液を 1.5 時間かけて室温にて滴下した。滴下後、室温にて 40 分攪拌し、反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 100 mL を加えた。酢酸エチルで抽出を行い、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~酢酸エチル) にて分離精製し、表題化合物 1.00 g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 6.39 (1H, s), 8.05 (1H, s)

APCI-MS Found:  $m/z$  186.9 [M+H]<sup>+</sup>

2) 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン

窒素雰囲気下、テトラフルオロホウ酸ニトロシウムをクロロホルム 20 mL に懸濁させ、氷冷下、上記 1 で得た化合物 748 mg のクロロホルム 20 mL 溶液を加えた。0℃で 30 分間攪拌し、反応液を室温に戻した後、1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をジメチルスルホキシド 30 mL に溶解し、150℃で一晩攪拌を行った。室温に戻した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性とし、エーテルで抽出を行いエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて分離精製し、表題化合物 318.8 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 6.82 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.23 (1H, s)

APCI-MS Found:  $m/z$  190.1 [M+H]<sup>+</sup>

3) 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

製造例 25-1 で用いた 4-オキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに 4-オキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを用いるほかは製造例 25-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 6.83 g を橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (12H, s), 2.24 (2H, s), 3.51 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.02 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.45 (1H, m), 7.34 (5H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  344 [M+H]<sup>+</sup>

4) 4-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

製造例 25-2 で用いた 1-クロロ-2-ヨードベンゼン及び 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに上記 2 及び 3 で得た 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン及び 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを用いるほかは製造例 25-2 と同様の方法により反応

を行い、表題化合物 188 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.33 (2H, br s), 3.70 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 4.12-4.15 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.60-5.65 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.29-7.39 (5H, m), 7.86 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  190.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5) (3RS, 4RS) - 4 - (2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル) - 3-メトキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

製造例 12-2 で用いた 1-ベンジル-4-オトリル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの代わりに上記 4 で得た化合物を用い、塩酸塩化の工程を行わないほかは製造例 12-2 と同様の方法により反応を行い、(3RS, 4RS) - 1-ベンジロキシカルボニル-4 - (2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル) - 3-ヒドロキシピペリジンおよび 1-ベンジロキシカルボニル-4 - (2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル) - 4-ヒドロキシピペリジンの混合物 48.8 mg を無色アモルファスとして得た。得られた混合物は製造例 14-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 19.4 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69-1.79 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.54-2.62 (1H, m), 2.83 (2H, td,  $J=11.0, 4.4\text{ Hz}$ ), 3.13-3.34 (4H, m), 4.25 (1H, br s), 4.58-4.66 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.29-7.37 (5H, m), 7.96 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  359.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

6) (3RS, 4RS) - 4 - (2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル) - 3-メトキシピペリジンの製造

製造例 12-3 で用いた (3RS, 4RS) - 1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3-オール・1 塩酸塩の代わりに上記 5 で得た化合物を用いる他は製造例 12-3 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 13.6 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91-1.94 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.60-2.74 (1H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.40-3.46 (1H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 6.72 (1H, s), 8.11 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  225.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

# 【0251】

実施例 36~37

(7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル) - 3-メトキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩および (7R, 9S) - 7 - [(3R\*, 4R\*) - 4 - (2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル) - 3-メトキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 29 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15~16 と同様な方法により反応を行い表題化合物のジアステレオマー混合物を得た。

得られたジアステレオマー混合物 5.0 mg は光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 4/1; 流速 20 mL/min) で分離し、先行画分から (7R, 9S) - 7 - [(3S\*, 4S\*) - 4 - (2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル) - 3-メトキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5

H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール 1. 7 mg を無色アモルファスとして、後  
 面分より同 (3 R\*, 4 R\*) 体 2. 2 mg を無色アモルファスとして得た。(両者は未  
 同定であるため、便宜上、一方を 3 S\*, 4 S\* 体と、他方を 3 R\*, 4 R\* 体とした。  
 )

上記両化合物をおのおのメタノールに溶解し、等モルの L-酒石酸を加え溶媒を留去す  
 ることにより、(7 R, 9 S) - 7 - [(3 S\*, 4 S\*) - 4 - (2-フルオロ-4-  
 メチルピリジン-5-イル) - 3-メトキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8  
 , 9-テトラヒドロ-5 H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩  
 2. 4 mg、(7 R, 9 S) - 7 - [(3 R\*, 4 R\*) - 4 - (2-フルオロ-4-メ  
 チルピリジン-5-イル) - 3-メトキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8,  
 9-テトラヒドロ-5 H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩 3  
 . 1 mg をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 36 の化合物 (3 S\*, 4 S\*) 体

保持時間 7. 8 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、0  
 . 46 cm × 25 cm; 0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール =  
 4/1; 流速 1 mL/min)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1. 28-1. 36 (1H, m), 1. 5  
 8 (1H, t, J = 12. 5 Hz), 1. 97-2. 15 (3H, m), 2. 25-2.  
 31 (1H, m), 2. 43 (3H, s), 2. 57 (1H, t, J = 10. 6 Hz),  
 2. 71-2. 81 (3H, m), 2. 92 (2H, d, J = 7. 3 Hz), 2. 99-  
 3. 05 (1H, m), 3. 32-3. 39 (1H, m), 3. 49 (1H, d, J = 1  
 2. 5 Hz), 3. 73-3. 80 (2H, m), 4. 47 (2H, s), 5. 05 (1  
 H, d, J = 6. 6 Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 25 (1H, dd, J = 5. 1  
 , 7. 3 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 7. 3 Hz), 8. 09 (1H, s), 8.  
 26 (1H, d, J = 4. 4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 400. 2 [M+H] +

実施例 37 の化合物 (3 R\*, 4 R\*) 体

保持時間 11. 7 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、  
 0. 46 cm × 25 cm; 0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール  
 = 4/1; 流速 1 mL/min)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1. 27-1. 36 (1H, m), 1. 5  
 8 (1H, t, J = 12. 5 Hz), 1. 96-2. 00 (1H, m), 2. 05-2.  
 15 (2H, m), 2. 24-2. 29 (1H, m), 2. 43 (3H, s), 2. 51  
 -2. 59 (1H, m), 2. 71-2. 81 (3H, m), 2. 88-3. 05 (3H  
 , m), 3. 20 (3H, s), 3. 32-3. 38 (1H, m), 3. 49 (1H, d  
 , J = 11. 7 Hz), 3. 71-3. 80 (2H, m), 4. 46 (2H, s), 5.  
 05 (1H, d, J = 6. 6 Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 25 (1H, dd, 5  
 . 1, 7. 3 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 7. 3 Hz), 8. 09 (1H, s),  
 8. 26 (1H, d, J = 4. 4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 400. 2 [M+H] +

【0252】

製造例 30

4 - (2-シアノフェニル) ピペリジンの製造

1) 4 - (2-シアノフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-カルボン酸  
 ベンジルエステル

製造例 29-4 で用いた 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジンの代わりに 2-  
 ブロモベンゾニトリルを用いる他は製造例 29-4 と同様な方法により反応を行い、表  
 題化合物 784 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 55 (2H, s), 3. 76 (2H  
 , t, J = 5. 6 Hz), 4. 20 (2H, m), 5. 19 (2H, s), 5. 98 (1

H, s), 7.35 (7H, m), 7.55 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=7.3 Hz)

ESI-MS Found: m/z 319 [M+H] +

2) 4-(2-シアノフェニル)ピペリジン

製造例12-3で用いた(3RS, 4RS)-1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3-オール・1塩酸塩の代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例12-3と同様の方法により反応を行い、表題化合物22mgを淡黄色油状物として得た。

ESI-MS Found: m/z 187 [M+H] +

### 【0253】

実施例38

(7R, 9S)-7-[4-(2-シアノフェニル)ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールの製造

実施例15~16で用いた(3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例30で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例15~16と同様の方法により表題化合物3mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (2H, m), 1.79 (5H, m), 2.15 (4H, m), 2.62 (3H, m), 2.88 (1H, m), 3.00 (2H, m), 4.95 (1H, d, J=9.1 Hz), 5.36 (1H, bs), 7.13 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.57 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=5.0 Hz) ESI-MS Found: m/z 362 [M+H] +

### 【0254】

製造例31

(3R\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルおよび(3S\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルの製造

1) (3RS, 4SR)-1-メチル-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル

窒素雰囲気下、2.0M オトリルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液11.6mLのジエチルエーテル180mL溶液に-40℃でアレコリン(臭化水素酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、フリー体としたもの)1.80gのジエチルエーテル20mL溶液をゆっくり加え、同温度にて2時間攪拌した。反応液を-20℃まで昇温させた後氷水に注ぎ、さらに1N塩酸を加えた。分液操作後、水層にアンモニア水を加えアルカリ性にした後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)にて分離精製し生成物1.40gを得た。窒素雰囲気下、生成物1.40gのテトラヒドロフラン50mL溶液に氷冷下カリウムtert-ブトキシド0.64gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)にて分離精製し表題化合物0.92gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.90 (2H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.89-3.20 (4H, m), 3.42 (3H, s), 7.00-7.28 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 248.1 [M+H] +

2) (3R\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルおよび(3S\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル

製造例22-3で用いた1、1'-ジメチルスピロ[2,3-ジヒドロ-1H-インドル-3,4'-ピペリジン]の代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例22-3と同様な方法により(3RS, 4SR)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル287mgを得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38-1.61 (1H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.94 (3H, m), 3.11-3.26 (2H, m), 3.26-3.45 (1H, m), 3.42 (3H, s), 7.00-7.21 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 234.3 [M+H]<sup>+</sup>

上記ラセミ体101mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 15mL/min)で光学分割し、先行画分(保持時間: 14.5分)から(3R\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル51mgを、後画分(保持時間: 17.0分)から、同(3S\*, 4R\*)体47mgを得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R\*, 4S\*体と、他方を3S\*, 4R\*体とした。)

先行画分(3R\*, 4S\*)体

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

後画分(3S\*, 4R\*)体

<sup>1</sup>H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

#### 【0255】

#### 実施例39~40

(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールおよび(7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールの製造

1) (7R, 9S)-9-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-7-[(3RS, 4SR)-3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン

実施例15~16で用いた(3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例31で得た光学分割前の(3RS, 4SR)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルを用い、テトラブチルアンモニウムフロリド処理およびL-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い、表題化合物174mgを得た。

2) (7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール、および(7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール

実施例9~10-2で用いた(7RS, 9SR)-7-(スピロ[8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクター-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-9-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジンの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は実施例9~10-2と同様な方法により反応を行い、表題化合物のジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物は光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、2cm×25cm、2本連結; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=29/1; 流速 20mL/min)で分離し、先行画分(保持時間: 62.6分)から(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-メトキシカルボニル-4-



オートリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール4.8mgを無色アモルファスとして、後画分(保持時間: 66.2分)から、同(3S\*, 4R\*)体2.3mgを無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R\*、4S\*体と、他方を3S\*、4R\*体とした。)

実施例39の化合物 (3R\*, 4S\*)体

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.94 (5H, m), 2.06-2.33 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.53-2.92 (4H, m), 2.92-3.23 (4H, m), 3.43 (3H, s), 4.89-5.00 (1H, m), 5.20-5.60 (1H, brd), 7.00-7.30 (5H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.33-8.41 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 409.3 [M+H]<sup>+</sup>

実施例40の化合物 (3S\*, 4R\*)体

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49-1.92 (5H, m), 2.05-2.29 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.51-3.24 (8H, m), 3.42 (3H, s), 4.88-5.00 (1H, m), 5.18-5.62 (1H, brd), 7.01-7.31 (5H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.32-8.41 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 409.4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0256】

実施例41~42

(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-ヒドロキシメチル-4-オートリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールおよび(7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-ヒドロキシメチル-4-オートリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールの製造

実施例39~40-1で得た化合物70mgのテトラヒドロフラン3mL溶液に氷冷下水素化リチウムアルミニウム7.6mgを加え、室温で30分攪拌した。反応液に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて分離精製し(7R, 9S)-9-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-7-[(3RS, 4SR)-3-ヒドロキシメチル-4-オートリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン45mgを得た。

この化合物を実施例9~10-2と同様な方法で反応を行い、得られたジアステレオマー混合物4.3mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=17/3; 流速 15mL/min)で分離し、先行画分(保持時間: 15.9分)から(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-ヒドロキシメチル-4-オートリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール2.4mgを無色アモルファスとして、後画分(保持時間: 20.2分)から、同(3S\*, 4R\*)体1.8mgを無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R\*, 4S\*体と、他方を3S\*, 4R\*体とした。)

実施例41の化合物 (3R\*, 4S\*)体

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-2.29 (10H, m), 2.32 (3H, s), 2.51-2.74 (4H, m), 2.81-3.10 (2H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.04-7.35 (5H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.32-8.40 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  381.2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 42 の化合物 (3S\*, 4R\*) 体

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40–2.29 (10H, m), 2.32 (3H, s), 2.50–2.77 (4H, m), 2.80–3.07 (2H, m), 3.18–3.33 (2H, m), 3.38–3.50 (1H, m), 4.90–5.00 (1H, m), 7.04–7.32 (5H, m), 7.40–7.50 (1H, m), 8.32–8.40 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  381.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0257】

実施例 43～44

(7R, 9S)–7–[(3R\*, 4S\*)–3–(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)–4-*o*-トリル-ピペリジン-1-イルメチル]–6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および (7R, 9S)–7–[(3S\*, 4R\*)–3–(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)–4-*o*-トリル-ピペリジン-1-イルメチル]–6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

窒素雰囲気下、実施例 39～40-1 で得た化合物 68 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液に氷冷下 3.0 M メチルマグネシウムブロミド ジエチルエーテル溶液 87  $\mu$ L を加え、室温で 45 分攪拌した。反応液に室温でメチルマグネシウムブロミド溶液 87  $\mu$ L を加えその後 30 分攪拌した。さらに反応液に室温でメチルマグネシウムブロミド溶液 175  $\mu$ L を加え 1 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し (7R, 9S)–7–[(3RS, 4SR)–3–(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)–4-*o*-トリル-ピペリジン-1-イルメチル]–9-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン 31 mg を得た。

この化合物を実施例 9～10-2 と同様な方法で反応を行い、得られたジアステレオマー混合物 18 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 9/1; 流速 15 mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間: 15.5 分) から (7R, 9S)–7–[(3R\*, 4S\*)–3–(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)–4-*o*-トリル-ピペリジン-1-イルメチル]–6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール 6.4 mg を、後画分 (保持時間: 19.2 分) から、同 (3S\*, 4R\*) 体 7.3 mg を得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R\*, 4S\* 体と、他方を 3S\*, 4R\* 体とした。)

上記化合物に等モルの L-酒石酸およびエタノールを加えて溶解後、溶媒を減圧留去して残渣に酢酸エチル/ヘキサンを加えて洗浄した。洗液を除去後減圧下乾燥することにより (7R, 9S)–7–[(3R\*, 4S\*)–3–(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)–4-*o*-トリル-ピペリジン-1-イルメチル]–6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩、および (7R, 9S)–7–[(3S\*, 4R\*)–3–(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)–4-*o*-トリル-ピペリジン-1-イルメチル]–6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 43 の化合物 (3R\*, 4S\*) 体

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.79 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.23–1.69 (2H, m), 1.81–2.33 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.53–2.91 (3H, m), 2.91–3.24 (5H, m), 3.30–3.48 (1H, m), 3.56–3.72 (1H, m), 3.90–4.07 (

1 H, m), 4.42 (2 H, s), 5.00-5.10 (1 H, m), 7.01-7.38 (5 H, m), 7.57-7.67 (1 H, m), 8.23-8.31 (1 H, m)  
ESI-MS Found: m/z 409.4 [M+H]<sup>+</sup>

実施例44の化合物 (3 S\*, 4 R\*) 体

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.78 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 1.21-1.69 (2 H, m), 1.82-2.38 (4 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.55-3.20 (8 H, m), 3.30-3.47 (1 H, m), 3.57-3.71 (1 H, m), 3.91-4.09 (1 H, m), 4.42 (2 H, s), 5.00-5.10 (1 H, m), 7.01-7.38 (5 H, m), 7.58-7.67 (1 H, m), 8.21-8.31 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 409.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0258】

実施例45

(7 R, 9 S) - 7 - [ (3 S\*, 4 R\*) - 3 - アセチル - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オールの製造

1) (7 R, 9 S) - 9 - tert - ブチルジメチルシラニルオキシ - 7 - [ (3 S\*, 4 R\*) - 3 - メトキシカルボニル - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン

実施例15~16で用いた (3 R\*, 4 R\*) - 4 - オートリル - ピペリジン - 3 - オールまたは (3 S\*, 4 S\*) - 4 - オートリル - ピペリジン - 3 - オールの代わりに製造例31で得た (3 S\*, 4 R\*) - 4 - オートリル - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを用い、テトラブチルアンモニウムフロリド処理および L - 酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例15~16と同様な方法により反応を行い、表題化合物 58 mg を得た。

2) (7 R, 9 S) - 7 - [ (3 S\*, 4 R\*) - 3 - アセチル - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール

上記1で得た化合物 58 mg のエタノール 3 mL 溶液に水酸化リチウム 2.9 mg を加え、17時間還流した。その後 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL を加え、さらに2時間還流した。溶媒を留去し得られた残渣をジエチルエーテル 2 mL に溶解し、窒素雰囲気下、0℃で 1.20 M メチルリチウム - ジエチルエーテル溶液 40 μL を加え、0℃で45分攪拌した後、室温で1時間攪拌した。その後0℃で 1.20 M メチルリチウム - ジエチルエーテル溶液 40 μL を追加し、室温で40分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し (7 R, 9 S) - 7 - [ (3 S\*, 4 R\*) - 3 - アセチル - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 9 - tert - ブチルジメチルシラニルオキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン 5 mg を得た。得られた化合物を実施例9~10-2と同様な方法で反応を行い、表題化合物 2.2 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.83 (7 H, m), 1.82 (3 H, s), 2.05-2.26 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.48-2.74 (2 H, m), 2.79-3.32 (4 H, m), 4.90-5.00 (1 H, m), 5.20-5.55 (1 H, brd), 7.05-7.31 (5 H, m), 7.41-7.50 (1 H, m), 8.34-8.41 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 393.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0259】

製造例32

(3 RS, 4 SR) - 4 - フェニル - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル・1塩

## 酸塩

製造例 31-1 で用いた  $\alpha$ -トリルマグネシウムブロミドの代わりにフェニルマグネシウムブロミドを用いる他は製造例 31-1 と同様な方法により反応を行い得られた生成物を製造例 8-1 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 210.9 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.02-2.07 (1H, m), 2.35-2.49 (1H, m), 2.95-3.16 (3H, m), 3.39-3.48 (4H, m), 3.65-3.77 (2H, m), 7.22-7.34 (5H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  220.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0260】

実施例 46~47

(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールおよび (7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールの製造

1) (7R, 9S)-7-[(3RS, 4SR)-3-メトキシカルボニル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル]-9-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*)-4- $\alpha$ -トリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*)-4- $\alpha$ -トリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 32 で得た化合物を用い、テトラブチルアンモニウムフロリド処理および L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15~16 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 120 mg を無色アモルファスとして得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  509.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) (7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール、および (7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール

実施例 41~42 で用いた (7R, 9S)-7-[(3RS, 4SR)-3-メトキシカルボニル-4- $\alpha$ -トリル-ピペリジン-1-イルメチル]-9-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジンの代わりに上記 1 で得た化合物を用い実施例 41~42 と同様な方法により反応を行い、表題化合物をジアステレオマー混合物として 40.4 mg 得た。このジアステレオマー混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、2 cm  $\times$  25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 17/3; 流速 1.5 mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間 16.3 分) から (7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール 14.9 mg を無色アモルファスとして、後画分 (保持時間 22.6 分) より同 (3S\*, 4R\*) 体 14.8 mg を無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R\*, 4S\* 体と、他方を 3S\*, 4R\* 体とした。)

上記両化合物をおのおのメタノールに溶解し、等モルの L-酒石酸を加え溶媒を留去することにより、(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩 17.4 mg および (7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩 18.0 mg をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 46 の化合物 (3R\*, 4S\*) 体

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.35 (1H, q, J=12.8 Hz), 1.60 (1H, t, J=12.5 Hz), 1.98-2.39 (5H, m), 2.68-3.24 (8H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.69-3.83 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.06 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.21-7.36 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.27 (1H, d, J=4.5 Hz)

ESI-MS Found: m/z 367.1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 47 の化合物 (3S\*, 4R\*) 体

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.35 (1H, q, J=12.4 Hz), 1.56-1.65 (1H, m), 1.98-2.43 (5H, m), 2.67-3.24 (8H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.06 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.21-7.36 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.27 (1H, d, J=5.2 Hz)

ESI-MS Found: m/z 367.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0261】

製造例 33

(3RS, 4SR) - 3-フルオロメチル-4-オトリルピペリジンの製造

1) (3RS, 4SR) - (1-メチル-4-オトリルピペリジン-3-イル) メタノール

窒素雰囲気下、製造例 31-1 で得た (3RS, 4SR) - 1-メチル-4-オトリルピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル 500 mg のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液に 0℃ にて水素化リチウムアルミニウム 152 mg を加え、0℃ にて 30 分攪拌した。反応液に水 0.15 mL、15% 水酸化ナトリウム水溶液 0.15 mL および水 0.46 mL を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をセライト濾去した。濾液を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=70/30) にて分離精製し表題化合物 470 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.73-1.81 (2H, m), 1.94 (1H, t, J=11.0 Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 2.15-2.18 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.55-2.62 (1H, m), 2.94-2.97 (1H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 7.05-7.18 (3H, m), 7.22-7.25 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 220.2 [M+H]<sup>+</sup>

2) (3RS, 4SR) - 3-フルオロメチル-1-メチル-4-オトリルピペリジン

製造例 15-2 で用いた (3S\*, 4S\*) - 3-ヒドロキシ-4-オトリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに上記 1 で得た化合物を用いるほかは製造例 15-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.77-1.83 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.19-2.36 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.64-2.71 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.94-4.21 (2H, m), 7.06-7.22 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 222.3 [M+H]<sup>+</sup>

3) (3RS, 4SR) - 3-フルオロメチル-4-オトリルピペリジン

製造例 22-3 で用いた 1、1'-ジメチル-スピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] の代わりに上記 2 で得た化合物を用いる他は製造例 22-3 と同様な方法により反応を行い、得られた粗生成物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で分離精製し、表題化合物を黄色油状物

として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63–1.79 (2H, m), 2.05–2.14 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.70–2.77 (2H, m), 2.83 (1H, td,  $J=4.0, 11.7$  Hz), 3.15–3.20 (1H, m), 3.36 (1H, dd,  $J=3.0, 12.3$  Hz), 3.95–4.23 (2H, m), 7.08–7.26 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  208.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0262】

実施例 48～49

(7R, 9S)–7–[(3R\*, 4S\*)–3–フルオロメチル–4–オトリルピペリジン–1–イルメチル]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ [b] ピリジン–9–オール・1L–酒石酸塩および (7R, 9S)–7–[(3S\*, 4R\*)–3–フルオロメチル–4–オトリルピペリジン–1–イルメチル]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ [b] ピリジン–9–オール・1L–酒石酸塩の製造

実施例 15～16 で用いた (3R\*, 4R\*)–4–オトリル–ピペリジン–3–オールまたは (3S\*, 4S\*)–4–オトリル–ピペリジン–3–オールの代わりに製造例 33 で得た化合物を用い、L–酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15～16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物をジアステレオマー混合物として 25.5 mg 得た。

このジアステレオマー混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2 cm×25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=95/5; 流速 20 mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間: 12.5 分) から、(7R, 9S)–7–[(3R\*, 4S\*)–3–フルオロメチル–4–オトリルピペリジン–1–イルメチル]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ [b] ピリジン–9–オール 7.2 mg を無色アモルファスとして、後画分 (保持時間: 13.3 分) から、同 (3S\*, 4R\*) 体 10.4 mg を無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R\*, 4S\* 体と、他方を 3S\*, 4R\* 体とした。)

上記両化合物各々に等モルの L–酒石酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して (7R, 9S)–7–[(3R\*, 4S\*)–3–フルオロメチル–4–オトリルピペリジン–1–イルメチル]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ [b] ピリジン–9–オール・1L–酒石酸塩及および (7R, 9S)–7–[(3S\*, 4R\*)–3–フルオロメチル–4–オトリルピペリジン–1–イルメチル]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ [b] ピリジン–9–オール・1L–酒石酸塩をそれぞれ白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

実施例 48 の化合物 (3R\*, 4S\*) 体

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62–1.86 (5H, m), 2.02–2.31 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.57 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 2.64–2.71 (2H, m), 2.85–2.92 (1H, m), 3.00–3.02 (1H, m), 3.14–3.18 (1H, m), 3.95–4.22 (2H, m), 4.93–4.96 (1H, m), 5.41 (1H, br s), 7.06–7.25 (5H, m), 7.42–7.44 (1H, m), 8.33–8.35 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  383.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 49 の化合物 (3S\*, 4R\*) 体

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62–1.86 (5H, m), 2.04–2.29 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.56–2.58 (2H, m), 2.65–2.72 (2H, m), 2.85–2.92 (1H, m), 2.97–3.00 (1H, m), 3.16–3.20 (1H, m), 3.95–4.22 (2H, m),

4. 93-4. 96 (1H, m), 5. 40 (1H, brs), 7. 06-7. 25 (5 H, m), 7. 42-7. 44 (1H, m), 8. 33-8. 35 (1H, m)  
ESI-MS Found: m/z 383. 3 [M+H] +

【0263】

#### 製造例 34

(3RS, 4SR) - 3-メチル-4-オトリルピペリジンの製造

1) (3RS, 4SR) - 1, 3-ジメチル-4-オトリルピペリジン

0℃にて製造例 33-1 で得た (3SR, 4RS) - (1-メチル-4-オトリルピペリジン-3-イル) - メタノール 237 mg のクロロホルム 5 mL 溶液に、トリエチルアミン 0. 45 mL およびメタンスルホンクロリド 0. 17 mL を加えた。0℃にて 50 分間攪拌し、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去することによりメタンスルホン酸 1-メチル-4-オトリルピペリジン-3-イルメチルエステル 321 mg を得た。

窒素雰囲気下、0℃にて得られた化合物 321 mg のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液に、1. 0 M 水素化トリエチルホウ素リチウム-テトラヒドロフラン溶液 5. 4 mL を加え、室温にて一晩攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) にて分離精製し表題化合物 166 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 66 (3H, dd, J = 0. 7, 6. 6 Hz), 1. 74 (3H, m), 2. 06 (2H, m), 2. 35 (7H, m), 2. 94 (2H, m), 7. 13 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 204. 3 [M+H] +

2) (3RS, 4SR) - 3-メチル-4-オトリルピペリジンの製造

製造例 22-3 で用いた 1, 1'-ジメチル-スピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] の代わりに上記 1 で得た化合物を用いる他は製造例 22-3 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 132 mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0. 57 (3H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 54 (3H, m), 1. 82 (1H, m), 2. 25 (3H, s), 2. 29 (1H, m), 2. 53 (1H, m), 2. 65 (1H, m), 3. 02 (1H, m), 7. 04 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 190. 2 [M+H] +

【0264】

#### 実施例 50~51

(7R, 9S) - 7- [(3S\*, 4R\*) - 3-メチル-4-オトリルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および (7R, 9S) - 7- [(3R\*, 4S\*) - 3-メチル-4-オトリルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリルピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4-オトリルピペリジン-3-オールの代わりに製造例 34 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15~16 と同様な方法により反応を行い、表題化合物のジアステレオマー混合物 27. 6 mg を無色アモルファスとして得た。このジアステレオマー混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2 cm × 25 cm; 0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 33/1) で分離し、先行画分から (7R, 9S) - 7- [(3S\*, 4R\*) - 3-メチル-4-オトリルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール 8. 1 mg を無色アモルファスとして、後画分より同 (3R\*, 4S\*) 体 8. 4 mg を無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3S\*, 4R\* 体と、他方を 3R\*

, 4 S\* 体とした。)

上記両化合物をメタノールに溶解し、等モルのL-酒石酸を加え溶媒を留去し、(7 R, 9 S) - 7 - [(3 S\*, 4 R\*) - 3 - メチル - 4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール L - 酒石酸塩 11.9 mg および (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R\*, 4 S\*) - 3 - メチル - 4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール - 1 L - L - 酒石酸塩 10.9 mg をそれぞれ白色固体として得た。

実施例50の化合物 (3 S\*, 4 R\*) 体

保持時間 17.4 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、0.46 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 50/1; 流速 1 mL/min)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.78 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (1H, q, J = 12.5 Hz), 1.60 (1H, t, J = 12.5 Hz), 1.94 - 2.15 (3H, m), 2.25 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.76 - 2.89 (4H, m), 3.08 - 3.16 (3H, m), 3.40 (1H, t, J = 12.8 Hz), 3.63 - 3.72 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.06 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.08 - 7.27 (5H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.26 (1H, d, J = 4.4 Hz)

APCI-MS Found: m/z 365.2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例51の化合物 (3 R\*, 4 S\*) 体

保持時間 18.8 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、0.46 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 50/1; 流速 1 mL/min)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.78 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (1H, q, J = 12.0 Hz), 1.60 (1H, t, J = 12.8 Hz), 1.92 - 2.14 (3H, m), 2.25 - 2.36 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.76 - 2.87 (4H, m), 3.06 - 3.15 (3H, m), 3.39 (1H, t, J = 13.2 Hz), 3.64 - 3.70 (2H, m), 4.42 (2H, s), 5.05 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.07 - 7.26 (5H, m), 7.60 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 1.0, 4.4 Hz)

APCI-MS Found: m/z 365.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0265】

製造例35

(3 RS, 4 SR) - 4 - フェニル - 3 - メチルピペリジンの製造

1) (3 RS, 4 SR) - (1 - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 3 - イル) メタノール

製造例32でクロロギ酸1-クロロエチル処理以降の操作を行わないことにより得られる (3 SR, 4 RS) - 1 - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを用いて製造例33-1と同様な方法により反応を行い、表題化合物 136.7 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77 - 1.93 (3H, m), 1.99 - 2.09 (2H, m), 2.24 - 2.33 (4H, m), 2.92 - 2.95 (1H, m), 3.16 - 3.25 (2H, m), 3.40 (1H, dd, J = 3.7, 11.0 Hz), 7.17 - 7.20 (3H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 206.1 [M+H]<sup>+</sup>

2) (3 RS, 4 SR) - 3 - メチル - 4 - フェニルピペリジン・1塩酸塩

製造例34-1で用いた (3 RS, 4 SR) - (1 - メチル - 4 - o - トリルピペリジン - 3 - イル) - メタノールの代わりに上記1で得た化合物を用いるほかは製造例34-1と同様の方法により反応を行い得られた生成物を製造例8-1と同様な方法により反応



を行い、表題化合物 76. 4 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.75 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.97-2.02 (1H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.61-2.79 (1H, m), 2.95-2.97 (1H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 7.19-7.45 (5H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  176.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0266】

実施例 52~53

(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および (7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 34 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15~16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のジアステレオマー混合物 46. 4 mg を無色アモルファスとして得た。このジアステレオマー混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、2 cm $\times$ 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1) で分離し、先行画分から (7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール 20. 3 mg を無色アモルファスとして、後画分より同 (3S\*, 4R\*) 体 21. 0 mg を無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R\*, 4S\* 体と、他方を 3S\*, 4R\* 体とした。)

上記両化合物をメタノールに溶解し、等モルの L-酒石酸を加え溶媒を留去し、(7R, 9S)-7-[(3R\*, 4S\*)-3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩 28. 8 mg 及び (7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩 30. 0 mg をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 52 の化合物 (3R\*, 4S\*) 体

保持時間 12. 0 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、0.46 cm $\times$ 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1; 流速 1 mL/min)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.76 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.28-1.36 (1H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.94-2.44 (6H, m), 2.73-2.84 (3H, m), 3.00-3.14 (3H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.06 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.20-7.35 (6H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 8.25-8.27 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  351.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 53 の化合物 (3S\*, 4R\*) 体

保持時間 15. 1 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、0.46 cm $\times$ 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1; 流速 1 mL/min)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.75 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.28-1.38 (1H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.94-2.47 (6H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.00-3.16 (3H, m),

3. 31-3. 42 (1H, m), 3. 60-3. 79 (2H, m), 4. 43 (2H, s), 5. 06 (1H, d, J=6. 8 Hz), 7. 19-7. 35 (6H, m), 7. 60-7. 65 (1H, m), 8. 25-8. 27 (1H, m)  
ESI-MS Found: m/z 351. 1 [M+H] +

【0267】

#### 製造例 36

(3RS, 4SR) - 3-メトキシメチル-4-オトリル-ピペリジンの製造

1) (3RS, 4SR) - (1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3イル) - メタノール

製造例 31 で得た (3RS, 4SR) - 4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル 453 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 7 mL 溶液に炭酸カリウム 540 mg、ベンジルブロミド 0. 25 mL を加え 70 °C で 1. 5 時間攪拌した後、室温に戻し反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルを用いて抽出した。エーテル層は飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1) にて分離精製し (3RS, 4SR) - 1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル 463 mg を得た。得られた化合物を用い、製造例 33-1 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 360 mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 67-1. 88 (2H, m), 1. 92-2. 28 (3H, m), 2. 30 (3H, s), 2. 54-2. 69 (1H, m), 2. 91-3. 05 (1H, m), 3. 18-3. 31 (2H, m), 3. 31-3. 45 (1H, m), 3. 50-3. 70 (2H, m), 7. 02-7. 44 (9H, m)  
ESI-MS Found: m/z 296. 3 [M+H] +

2) (3RS, 4SR) - 3-メトキシメチル-4-オトリル-ピペリジン

製造例 14-2 で用いた (3RS, 4RS) - 3-ヒドロキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに上記 1 で得た化合物を用いるほかは製造例 14-2 と同様の方法により反応を行い、(3RS, 4SR) - 1-ベンジル-3-メトキシメチル-4-オトリル-ピペリジン 43 mg を得た。得られた化合物をメタノール 3 mL に溶解し 10% パラジウム-炭素触媒 (AD) 20 mg を加え、水素雰囲気下、室温常圧で 15 時間攪拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を減圧留去し表題化合物 28 mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 69-1. 83 (2H, m), 2. 00-2. 21 (1H, m), 2. 32 (3H, s), 2. 58-3. 02 (4H, m), 3. 02-3. 28 (5H, m), 3. 33-3. 50 (1H, m), 7. 02-7. 32 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 220. 3 [M+H] +

【0268】

#### 実施例 54 ~ 55

(7R, 9S) - 7-[(3R\*, 4S\*) - 3-メトキシメチル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および (7R, 9S) - 7-[(3S\*, 4R\*) - 3-メトキシメチル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15 ~ 16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 36 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15 ~ 16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のジアステレオマー混合物 27. 6 mg を無色アモルファスとして得た。

このジアステレオマー混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK A

Dカラム、2 cm×25 cm、2本連結；0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=29/1；流速 20 mL/min) で分離し、先行画分（保持時間：32.0分）から（7R, 9S）-7-〔（3S\*, 4R\*）-3-メトキシメチル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル〕-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-9-オール 11 mgを、後画分（保持時間：34.4分）から、同（3R\*, 4S\*）体 13 mgを得た。（両者は未同定であるため、便宜上、一方を3S\*, 4R\* 体と、他方を3R\*, 4S\* 体とした。）

上記両化合物をメタノールに溶解し、等モルのL-酒石酸を加え溶媒を留去し、（7R, 9S）-7-〔（3S\*, 4R\*）-3-メトキシメチル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル〕-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および（7R, 9S）-7-〔（3R\*, 4S\*）-3-メトキシメチル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル〕-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 54 の化合物 （3S\*, 4R\*）体

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.22-1.43 (1H, m), 1.50-1.69 (1H, m), 1.88-2.35 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.42-2.66 (1H, m), 2.70-2.96 (2H, m), 2.96-3.48 (1H, m), 3.62-3.82 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.00-5.11 (1H, m), 7.03-7.31 (5H, m), 7.57-7.67 (1H, m), 8.21-8.30 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 395.4 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 55 の化合物 （3R\*, 4S\*）体

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.21-1.43 (1H, m), 1.50-1.69 (1H, m), 1.87-2.33 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.40-2.62 (1H, m), 2.69-2.96 (2H, m), 2.96-3.48 (1H, m), 3.60-3.83 (2H, m), 4.42 (2H, s), 5.01-5.11 (1H, m), 7.03-7.31 (5H, m), 7.58-7.67 (1H, m), 8.21-8.30 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 395.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0269】

製造例 37

（3R\*, 4R\*）-3-アミノメチル-1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジンの製造

1) （3S\*, 4R\*）-（1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3イル）-メタノール

製造例 36-1 で用いた（3RS, 4SR）-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに製造例 31 で得た（3S\*, 4R\*）-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルを用いる他は製造例 36-1 と同様な反応を行い、表題化合物を得た。

2) （3S\*, 4R\*）-3-アジド-1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン

上記 1 で得た化合物 0.36 g のクロロホルム 7 mL 溶液にトリエチルアミン 340 μL およびメタンスルホンクロリド 142 μL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 198 mg を加え 80℃ で 2 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）にて分離精製し表題化合物 393 mg を得た。

3) (3R\*, 4R\*)-3-アミノメチル-1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン

上記2で得た化合物 393 mg のテトラヒドロフラン 8 mL 溶液に、水 0.8 mL およびトリフェニルホスフィン 322 mg を加え 2 時間還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%アンモニア水、クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し表題化合物 353 mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-2.12 (5H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.42-2.60 (2H, m), 2.91-3.04 (1H, m), 3.21-3.32 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 7.00-7.41 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 295.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0270】

#### 製造例 38

(3S\*, 4R\*)-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-4-オトリル-ピペリジンの製造

1) (3S\*, 4R\*)-1-ベンジル-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-4-オトリル-ピペリジン

製造例 37 で得た化合物 183 mg のクロロホルム 3 mL 溶液にトリエチルアミン 217 μL およびメタンスルホニルクロリド 72 μL を加え、室温で 40 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) にて分離精製し表題化合物 194 mg を得た。

2) (3S\*, 4R\*)-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-4-オトリル-ピペリジン

上記1で得た化合物 194 mg をメタノール 7 mL に溶解し 10%パラジウム-炭素触媒 (AD) 70 mg を加え、水素雰囲気下、室温常圧で 15 時間攪拌した。触媒を濾去した後、溶媒を減圧留去し表題化合物 175 mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49-1.83 (2H, m), 1.99-2.21 (1H, m), 2.32 (3H, m), 2.42-2.94 (5H, m), 2.74 (3H, s), 3.10-3.23 (1H, m), 3.41-3.54 (1H, m), 7.07-7.31 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 283.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0271】

#### 実施例 56

(7R, 9S)-7-[(3S\*, 4R\*)-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 38 で得た化合物を用いる他は実施例 15~16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 68 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.84 (6H, m), 2.02-2.28 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.48-2.94 (10H, m), 2.99 (1H, bd, J=11.4 Hz), 3.22-3.28 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=2.2, 10.6 Hz), 7.07-7.28 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.34 (1H, d, J=4.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 458.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0272】

## 実施例 57

(7R, 9S) - 7 - [ (3S\*, 4R\*) - 3 - (メタンスルホニル-メチル-アミノ-メチル) - 4 - o - トリル-ピペリジン-1-イルメチル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

1) (7R, 9S) - 9 - t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ-7 - [ (3S\*, 4R\*) - 3 - (メタンスルホニル-メチル-アミノ-メチル) - 4 - o - トリル-ピペリジン-1-イルメチル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン

窒素雰囲気下、実施例 56 でテトラブチルアンモニウムフロリド処理を行わないことにより得られた化合物 130 mg のテトラヒドロフラン 6 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウム (油性) 18 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、ヨードメタン 16  $\mu$ L を加え室温で 1 時間攪拌した。その後ヨードメタン 13  $\mu$ L を追加し室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し表題化合物 80 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.24 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.82 (9H, s), 0.96-1.36 (2H, m), 1.55-2.06 (5H, m), 2.06-2.58 (8H, m), 2.30 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.95-3.48 (4H, m), 5.02-5.12 (1H, m), 7.01-7.41 (6H, m), 8.25-8.32 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  586.4 [M+H]<sup>+</sup>

2) (7R, 9S) - 7 - [ (3S\*, 4R\*) - 3 - (メタンスルホニル-メチル-アミノ-メチル) - 4 - o - トリル-ピペリジン-1-イルメチル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩

上記 1 で得た化合物を用い光学分割を行わない他は実施例 9 ~ 10-2 と同様の方法で反応を行い、得られた化合物にエタノール及び等モルの L-酒石酸を加えて溶解した後溶媒を減圧留去することにより表題化合物 13 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.25-1.70 (2H, m), 1.87-2.22 (3H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.51-3.03 (6H, m), 2.70 (6H, s), 3.03-3.21 (4H, m), 3.21-3.44 (1H, m), 3.67-3.91 (2H, m), 4.41-4.50 (2H, m), 5.01-5.11 (1H, m), 7.04-7.42 (5H, m), 7.57-7.67 (1H, m), 8.20-8.30 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  472.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0273】

## 製造例 39

(3S\*, 4R\*) - (4 - o - トリル-ピペリジン-3-イルメチル) カルバミン酸メチルエステル

1) (3R\*, 4R\*) - (1-ベンジル-4 - o - トリル-ピペリジン-3-イルメチル) カルバミン酸メチルエステル

製造例 37 で得た (3R\*, 4R\*) - 3-アミノメチル-1-ベンジル-4 - o - トリル-ピペリジン 93 mg のクロロホルム 2 mL 溶液にトリエチルアミン 111  $\mu$ L およびクロロ炭酸メチル 37  $\mu$ L を加え、室温で 50 分攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し表題化合物 78 mg を得た。

2) (3S\*, 4R\*) - (4 - o - トリル-ピペリジン-3-イルメチル) カルバミン酸メチルエステル

上記 1 で得た化合物 78 mg をメタノール 3 mL に溶解し 10% パラジウム-炭素触媒

(AD) 80 mg を加え、水素雰囲気下、室温常圧で 27 時間攪拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を留去し表題化合物 56 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.79–2.00 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30–2.54 (1H, m), 2.73–3.02 (4H, m), 3.02–3.22 (1H, m), 3.38–3.63 (5H, m), 7.02–7.33 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  263.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0274】

実施例 58

(7R, 9S)–7–[(3R\*, 4R\*)–3–(メトキシカルボニルアミノ–メチル)–4– $\alpha$ –トリル–ピペリジン–1–イルメチル]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ[b]ピリジン–9–オール・1L–酒石酸塩の製造

実施例 15～16 で用いた (3R\*, 4R\*)–4– $\alpha$ –トリル–ピペリジン–3–オールまたは (3S\*, 4S\*)–4– $\alpha$ –トリル–ピペリジン–3–オールの代わりに製造例 39 で得た化合物を用いる他は実施例 15～16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 23 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.27–1.70 (2H, m), 1.88–2.45 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.51–3.05 (7H, m), 3.05–3.21 (3H, m), 3.26–3.46 (3H, m), 3.57 (3H, s), 3.62–3.81 (2H, m), 4.46 (2H, s), 5.01–5.10 (1H, m), 7.03–7.38 (5H, m), 7.58–7.67 (1H, m), 8.22–8.31 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  438.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0275】

製造例 40

(3S\*, 4R\*)–3–(ジメチルスルファモイルアミノ–メチル)–4– $\alpha$ –トリル–ピペリジンの製造

1) (3S\*, 4R\*)–1–ベンジル–3–(ジメチルスルファモイルアミノ–メチル)–4– $\alpha$ –トリル–ピペリジン

製造例 37 で得た (3R\*, 4R\*)–3–アミノメチル–1–ベンジル–4– $\alpha$ –トリル–ピペリジン 41 mg のクロロホルム 1 mL 溶液にトリエチルアミン 39  $\mu\text{L}$  および塩化ジメチルスルファモイル 18  $\mu\text{L}$  を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン 39  $\mu\text{L}$  および塩化ジメチルスルファモイル 18  $\mu\text{L}$  を追加し、室温で 1 時間攪拌した。さらに反応液にトリエチルアミン 39  $\mu\text{L}$  および塩化ジメチルスルファモイル 18  $\mu\text{L}$  を追加し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し表題化合物 27 mg を得た。

2) (3S\*, 4R\*)–3–(ジメチルスルファモイルアミノ–メチル)–4– $\alpha$ –トリル–ピペリジンの製造

上記 1 で得た化合物 27 mg をメタノール 3 mL に溶解し 10% パラジウム–炭素触媒

(AD) 30 mg を加え、水素雰囲気下、室温常圧で 25 時間攪拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を留去し表題化合物 23 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73–2.21 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.61 (6H, s), 2.59–3.00 (6H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.50–3.63 (1H, m), 3.98–4.12 (1H, m), 7.05–7.40 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  312.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0276】

実施例 59

(7R, 9S) - 7 - [ (3S\*, 4R\*) - 3 - (ジメチルスルファモイルアミノ - メチル) - 4 - o - トリル - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1L - 酒石酸塩の製造

実施例 15 ~ 16 で用いた (3R\*, 4R\*) - 4 - o - トリル - ピペリジン - 3 - オールまたは (3S\*, 4S\*) - 4 - o - トリル - ピペリジン - 3 - オールの代わりに製造例 40 で得た化合物を用いる他は実施例 15 ~ 16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 13 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.28 - 1.68 (2H, m), 1.91 - 2.18 (3H, m), 2.23 - 2.35 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.61 (6H, s), 2.63 - 2.97 (7H, m), 3.02 - 3.19 (3H, m), 3.34 - 3.45 (1H, m), 3.64 - 3.96 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.03 - 5.12 (1H, m), 7.09 - 7.36 (5H, m), 7.60 - 7.68 (1H, m), 8.25 - 8.31 (1H, m)  
ESI-MS Found: m/z 487.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0277】

製造例 41

(±) - 5 - エキソ - o - トリル - 2 - アザ - ビシクロ [2, 2, 1] - ヘプタンの製造  
1) 2 - アザ - ビシクロ [2, 2, 1] - 5 - ヘプテン - 2 - カルボン酸ベンジルエステル

2 - アザ - ビシクロ [2, 2, 1] - 5 - ヘプテン - 3 - オン 606 mg のジエチルエーテル - テトラヒドロフラン (4:1) 25 mL の混合懸濁液を、水素化アルミニウムリチウム 1.06 g のジエチルエーテル 50 mL 溶液に氷冷下加えた。この反応液を 5.5 時間加熱還流した。室温に冷却した後、水 1.0 mL、3 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 mL、水 3.0 mL により反応を終結し、この懸濁液にクロロギ酸ベンジルエステル 0.95 mL を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液に酢酸エチルおよび水を加えて分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 ~ 6/1) で精製し表題化合物 1.25 g を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.57 - 1.68 (2H, m), 2.67 - 2.75 (1H, m), 3.20 (1H, s), 3.38 - 3.46 (1H, m), 4.69 - 4.72 (1H, m), 5.01 - 5.18 (2H, m), 6.26 - 6.41 (2H, m), 7.28 - 7.40 (5H, m)

2) (±) - 5 - エキソ - o - トリル - 2 - アザ - ビシクロ [2, 2, 1] - ヘプタン

上記 1 で得た化合物 570 mg の N, N - ジメチルホルムアミド 8.0 mL 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 287 mg、2 - ヨードトルエン 0.95 mL、ピペリジン 0.86 mL、およびギ酸 0.28 mL を加え混合物を窒素雰囲気下、80 °C にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、粗生成物 865 mg を得た。この粗生成物をアセトニトリル 20 mL に溶解し、室温にてヨウ化ナトリウム 1.86 g、およびトリメチルクロロシラン 1.58 mL を加え 10 分間攪拌した。1 N 塩酸を反応液に加え酢酸エチルで 2 回洗浄した後、水層を 3 M 水酸化ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 200/1) で精製し、表題化合物 111 mg を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53 (1H, d, J = 10.2 Hz), 1.64 (1H, ddd, J = 2.4, 4.8, 18.6 Hz), 1.68 (1H, d, J = 10.2 Hz), 1.88 - 2.01 (1H, brs), 2.02 - 2.11 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.59 (1H, s), 2.79 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.00 - 3.08 (2H, m), 3.57 (1H, s), 7.09 - 7.25 (4H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  188.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0278】

実施例 60~61

(7R, 9S)-7-{(5R\*)-エキソ-5-オトリル-2-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イルメチル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および(7R, 9S)-7-{(5S\*)-エキソ-5-オトリル-2-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イルメチル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた(3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは(3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 41 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15~16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のジアステレオマー混合物 100m を無色アモルファスとして得た。

このジアステレオマー混合物を光学活性カラム(ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2cm×25cm、2本連結; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 9/1; 流速 20mL/min) で分離し、先行画分(保持時間 14.6 分)から(7R, 9S)-7-{(5R\*)-エキソ-5-オトリル-2-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イルメチル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール 51.5mg を、後画分(保持時間 16.2 分)から、同(5S\*) 体 45.0mg をそれぞれ白色固体として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 5R\* 体、他方を 5S\* 体とした。)

上記両化合物をメタノールに溶解し、等モルの L-酒石酸を加え溶媒を留去し、(7R, 9S)-7-{(5R\*)-エキソ-5-オトリル-2-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イルメチル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1 酒石酸塩および(7R, 9S)-7-{(5S\*)-エキソ-5-オトリル-2-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イルメチル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1 酒石酸塩をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 60 の化合物 (5R\*) 体

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.24-1.40 (1H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 2.04-2.12 (3H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.55-2.90 (4H, m), 3.10-3.43 (6H, m), 4.19-4.23 (1H, brs), 4.40 (2H, s), 5.05 (1H, d, J=6.6Hz), 7.10-7.29 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=7.0Hz), 8.27 (1H, d, J=4.3Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  363.4 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 61 の化合物 (5S\*) 体

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.24-1.40 (1H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.09-2.30 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.55-2.90 (4H, m), 3.03-3.48 (6H, m), 4.19-4.23 (1H, brs), 4.40 (2H, s), 5.05 (1H, d, J=6.5Hz), 7.10-7.29 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=7.3Hz), 8.27 (1H, d, J=4.7Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  363.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0279】

製造例 42

(R)-2-メチル-1-(2-メチルフェニル)ピペラジンの製造

1) (R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジン



窒素雰囲気下、(R)-2-メチルピペラジン 50.0 g のクロロホルム 500 mL 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル 115 mL を 1 時間で滴下した。反応溶液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1）にて分離精製し表題化合物 63.5 g 無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (3 H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.45 (9 H, s), 2.40 (1 H, br s), 2.68-2.83 (3 H, m), 2.97 (1 H, m), 3.80-4.08 (2 H, m)

2) (R)-2-メチル-1-(2-メチルフェニル)ピペラジン

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 1.50 g のキシレン 9 mL 溶液に酢酸パラジウム 15 mg、tert-ブチルホスフィン 0.061 mL、2-ブロモトルエン 1.08 mL および tert-ブトキシナトリウムを加え 120°C にて 18 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、クロロホルムで希釈し水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=20/1）にて分離し粗 (R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-4-(2-メチルフェニル)ピペラジンを得た。上記化合物のクロロホルム 1 mL 溶液にトリフルオロ酢酸 1 mL を加え室温にて 30 分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去した後、1 N 塩酸 1.5 mL を加えエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることによりアルカリ性としクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した後、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1）にて分離精製し表題化合物 206 mg を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3 H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.30 (3 H, s), 2.60-2.69 (2 H, m), 2.85 (1 H, m), 2.97-3.00 (2 H, m), 3.03-3.10 (2 H, m), 7.01 (1 H, m), 7.09-7.19 (3 H, m)

【0280】

実施例 62

(7R, 9S)-7-[ (R)-3-メチル-4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15~16 で用いた (3R\*, 4R\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールまたは (3S\*, 4S\*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 42 で得た化合物を用いる他は実施例 15~16 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 33 m を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.88 (3 H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.36 (1 H, m), 1.59 (1 H, m), 2.12 (1 H, m), 2.30 (1 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.72-2.88 (3 H, m), 2.98-3.16 (5 H, m), 3.38 (1 H, m), 3.42-3.57 (3 H, m), 4.23 (2 H, s), 5.04 (1 H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.06 (1 H, dd,  $J=1.8$ , 7.0 Hz), 7.15-7.28 (4 H, m), 7.60 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.25 (1 H, d,  $J=4.0$  Hz)

ESI-MS Found: m/z 366.4 [M+H]<sup>+</sup>

【0281】

製造例 43

(6RS, 8SR)-トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステルの製造

1) 3-(プロモメチル)-2, 6-ジクロロピリジン

2, 6-ジクロロニコチン酸 6.16 g、カルボニルジイミダゾール 6.25 g のテト

ラヒドロフラン 100 mL 溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム 3.64 g を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物 3.68 g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.54 (2H, s), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=8.1$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  241  $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 3-(2,6-ジクロロ-3-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル

1.0 M リチウムヘキサメチルジシラジド-テトラヒドロフラン溶液 38.0 mL のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、その溶液に酢酸エチル 3.71 mL を加え、30 分攪拌した。さらにその反応液に上記 1 で得た化合物 4.58 g のテトラヒドロフラン 8 mL 溶液を加え、 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）にて分離精製し表題化合物 2.82 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.67 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.03 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=8.0$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  248  $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 2-(2,6-ジクロロピリジン-3-イルメチル)-ペント-4-エン酸エチルエステル

1.0 M リチウムヘキサメチルジシラジド-テトラヒドロフラン溶液 13.7 mL のテトラヒドロフラン 70 mL 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、その溶液に上記 2 で得た化合物 2.82 g のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を加え、30 分攪拌した。さらにその反応液にアリルブロマイド 1.18 mL を加え、4 時間かけて  $-5^\circ\text{C}$  まで徐々に昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）にて分離精製し表題化合物 1.87 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.36 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.93 (3H, m), 4.06 (2H, m), 5.12 (2H, m), 5.77 (1H, m), 7.19 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  288  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) 2-クロロ-8-メチレン-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

上記 3 で得た化合物 1.87 g、テトラブチルアンモニウムクロリド 1.80 g、トリフェニルホスフィン 511 mg、酢酸カリウム 1.91 g、酢酸パラジウム 146 mg の N,N-ジメチルホルムアミド 50 mL 溶液を  $130^\circ\text{C}$  で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～5／1）にて分離精製し表題化合物 345 mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.78 (2H, m), 3.00 (3H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.25 (1H, s), 6.33 (1H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.1$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  252  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5) 2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

上記 4 で得た化合物 345 mg のメタノール 50 mL 溶液を  $-50^\circ\text{C}$  に冷却し、その溶液にオゾンガスを 30 分攪拌しながら吹き込んだ。反応液にジメチルスルフィド 2 mL 加

え、室温まで昇温した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1）にて分離精製し表題化合物251mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 3.03 (2H, m), 3.27 (3H, m), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 7.45 (1H, d, J=8.2Hz), 7.66 (1H, d, J=8.2Hz)

ESI-MS Found: m/z 254 [M+H]<sup>+</sup>

6) (6RS, 8SR) - 8-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチル

製造例6-1で用いた7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルの代わりに上記5で得た化合物を用いる他は製造例6-1と同様な方法により反応を行い、(6RS, 8SR) - 2-クロロ-8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルを得た。この化合物を用いて、製造例6-2と同様な方法で反応を行い、表題化合物34mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.06 (3H, s), 0.23 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.91 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.20 (2H, t, J=7.1Hz), 4.82 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz)

ESI-MS Found: m/z 370 [M+H]<sup>+</sup>

7) (6RS, 8SR) - 8-[(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノール

製造例6-3で用いた(7RS, 9SR) - 9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-カルボン酸エチルの代わりに上記6で得た化合物を用いる他は製造例6-3と同様な方法で反応を行い、表題化合物53mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.06 (3H, s), 0.23 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.60 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.68 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.38 (1H, d, J=8.2Hz)

ESI-MS Found: m/z 328 [M+H]<sup>+</sup>

8) (6RS, 8SR) - トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル

製造例6-4で用いた(7RS, 9SR) - 9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-メタン-1-オールとの代わりに上記7で得た化合物を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例6-4と同様な方法で反応を行い、表題化合物73mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.02 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.59 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.47 (1H, s), 2.59 (1H, m), 2.86 (1H, m), 4.07 (2H, m), 4.78 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.36 (3H, m), 7.82 (2H, d, J=8.3Hz)

ESI-MS Found: m/z 482 [M]<sup>+</sup>

【0282】

実施例63

(6R\*, 8S\*) - 2-クロロ-6-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オールの製法

実施例 14 で用いた (6R\*, 8S\*)-トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステルの代わりに製造例 43 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 14 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のラセミ体混合物 13 mg を淡黄色油状物として得た。

この混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロパノール = 9/1; 流速 20 mL/min) にて光学分割し、先行画分 (保持時間 10.8 分) から (6R\*, 8S\*)-2-クロロ-6-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール 7.0 mg を淡黄色油状物として得た。(絶対配置は未同定であるため、便宜上、6R\*, 8S\* 体とした。)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77 (6H, m), 2.11 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.42 (4H, s), 2.72 (1H, m), 3.03 (3H, m), 4.80 (1H, m), 7.17 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz)

ESI-MS Found: m/z 371 [M+H] +

【0283】

#### 製造例 44

(6R\*, 8S\*)-トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステルの製造

##### 1) 2, 5-ジクロロニコチン酸メチルエステル

氷冷下、5% 次亜塩素酸ナトリウム溶液 170 mL に 50% 水酸化ナトリウム溶液 32 mL、2-ヒドロキシニコチン酸 13.9 g を加え、室温まで昇温しながら 21 時間攪拌した後、反応液に亜硫酸ナトリウム 1.40 g の水 5 mL 溶液及び濃塩酸 50 mL を加えて反応を停止した。析出した固体を濾取し、水及び少量のアセトンを用いて洗浄した後、65℃ に加熱しながら減圧下一晩乾燥した。得られた白色固体に塩化チオニル 100 mL、N, N-ジメチルホルムアミド 6.8 mL を加えて溶解し、3 時間加熱還流させた後、反応液を室温まで冷却した。減圧下塩化チオニルを留去し、得られた残渣にメタノール 80 mL を加えた後、再び減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチルは飽和食塩水を用いて洗浄、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) にて分離精製し表題化合物 9.33 g を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.96 (3H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 206.1 [M+H] +

2) (6S\*, 8R\*)-[8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノール及び (6R\*, 8S\*)-[8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノール

製造例 10-1 で用いた 2-クロロニコチンニトリルの代わりに上記 1 で得た化合物を用いること及び製造例 10-6 で用いた トリエチルクロロシランの代わりに tert-ブチルジメチルクロロシランを用いる他は製造例 10-1 ~ 10-7 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のラセミ体 119 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.03 (3H, s), 0.20 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.37 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.56-1.62 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.39-2.55 (2H, m), 2.97-2.89 (1H, m), 3.74-3.59 (2H, m), 4.84 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.34 (1H, d

,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ).

ESI-MS Found:  $m/z$  328.2 [M+H]<sup>+</sup>

このラセミ体混合物を光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム、 $2 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$ ; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロパノール=39/1; 流速  $20 \text{ mL/min}$ )にて光学分割し、先行画分(保持時間8.8分)から(6R\*, 8S\*)-8-[tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノール60mgを、後画分(保持時間10.8分)から同(6S\*, 8R\*)体47.0mgをそれぞれ無色油状物として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を6R\*, 8S\*体、他方を6S\*, 8R\*体とした。)

3) (6R\*, 8S\*)-トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル

製造例6-4で用いた(7RS, 9SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-メタン-1-オール<sup>1</sup>の代わりに上記2で得た(6R\*, 8S\*)-8-[tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノールを用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例6-4と同様な方法により反応を行い、表題化合物82mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.01 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.54-1.62 (1H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.48 (1H, dd,  $J = 11.0, 16.1 \text{ Hz}$ ), 2.55-2.68 (1H, m), 2.85 (1H, dd,  $J = 4.4, 16.1 \text{ Hz}$ ), 3.98-4.11 (2H, m), 4.79 (1H, t,  $J = 2.9 \text{ Hz}$ ), 7.36-7.33 (3H, m), 7.79 (2H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J = 2.9 \text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  482.0 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0284】

##### 実施例64

(6R\*, 8S\*)-3-クロロ-6-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩の製法

実施例14で用いた(6R\*, 8S\*)-トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル及びスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩の代わりに製造例44で得た(6R\*, 8S\*)-トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル及び製造例5で得た化合物を用い実施例14と同様の方法により反応を行い、表題化合物18mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.72-1.84 (1H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.51-2.73 (2H, m), 3.01-3.20 (6H, m), 3.61-3.72 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.78-4.83 (1H, m), 7.05-7.27 (4H, m), 7.69 (1H, d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  371.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0285】

##### 製造例45

(6R\*, 8S\*)-トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステルの製造

1) (6R\*, 8S\*) - [8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル] メタノール及び (6S\*, 8R\*) - [8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル] メタノール

製造例 10-1 で用いた 2-クロロニコチノニトリルの代わりに 2-メチルニコチン酸メチルエステルを用いる他は製造例 10-1 ~ 7 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のラセミ体を無色油状物として得た。

ESI-MS Found: m/z 308.4 [M+H] +

このラセミ体混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2 cm × 25 cm、2 本連結; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロパノール = 40/1; 流速 20 mL/min) にて光学分割し、先行画分 (保持時間 20.8 分) から (6R\*, 8S\*) - [8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル] メタノール 91 mg を、後画分 (保持時間 23.3 分) から同 (6S\*, 8R\*) 体 88 mg をそれぞれ無色油状物として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 6R\*, 8S\* 体、他方を 6S\*, 8R\* 体とした。)

2) (6R\*, 8S\*) - トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル

製造例 6-4 で用いた (7RS, 9SR) - 9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-メタン-1-オール の代わりに上記 1 で得た (6R\*, 8S\*) - [8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル] メタノールを用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例 6-4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 125 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -0.05 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.58 (1H, td, J = 12.3, 3.2 Hz), 1.93 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.82 (1H, m), 4.02 (2H, dd, J = 9.6, 5.2 Hz), 4.09 (2H, dd, J = 9.6, 5.2 Hz), 4.78 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz)

ESI-MS Found: m/z 462.2 [M+H] +

【0286】

実施例 65

(6R\*, 8S\*) - 2-メチル-6-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オールの製造

実施例 14 で用いた (6R\*, 8S\*) - トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル及びスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] · 1 塩酸塩の代わりに製造例 45 で得た (6R\*, 8S\*) - トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル及び製造例 5 で得た化合物を用い実施例 14 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 24 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.75 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.50-2.76 (2H, m), 3.02-3.32 (6H, m), 3.73 (2H, m), 4.43 (2H, s), 4.80 (1H, m), 7.05-7.28 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.2 Hz)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H] +

【0287】

## 製造例 46

トルエン-4-スルホン酸(7R)-9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-  
 -ピリド[2, 3-c]アゼピン-7-イルメチルエステル及びトルエン-4-スルホン  
 酸(7S)-9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-c]  
 アゼピン-7-イルメチルエステルの製造

1) 7-アジド-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチル

窒素雰囲気下、製造例1-3で得た8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステル26.1gおよび炭酸セシウム46.9gのエタノール480mL溶液に臭素7.4mLを滴下し室温にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水および炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗7-ブromo-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルを黄色油状物として得た。窒素雰囲気下、上記化合物のジメチルスルホキシド240mL溶液にアジ化ナトリウム9.36gを加え室温にて1時間攪拌した。反応液に水および炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=30/70)にて分離精製し表題化合物29.4gを橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.27 (1H, dt, J=5.0, 14.0 Hz), 2.68 (1H, ddd, J=4.7, 9.3, 14.0 Hz), 2.97 (1H, dt, J=5.3, 17.4 Hz), 3.21 (1H, ddd, J=4.9, 9.3, 17.3 Hz), 4.29-4.37 (2H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.77-8.78 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 261.2 [M+H]<sup>+</sup>

2) 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-c]アゼピン-7-カルボン酸エチル

製造例1-5で用いた7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルの代わりに上記1で得た7-アジド-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルを用いるほかは製造例1-5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.32-2.46 (1H, m), 2.77-2.84 (1H, m), 2.98-3.10 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.24 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.88 (1H, br s), 7.34-7.39 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 8.67-8.69 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 235.2 [M+H]<sup>+</sup>

3) (7S)-7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[2, 3-c]アゼピン-9-オンおよび(7R)-7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[2, 3-c]アゼピン-9-オン

窒素雰囲気下、上記2で得た化合物3.04gおよび水素化ホウ素ナトリウム1.23gのtert-ブチルアルコール52mL溶液に90℃にてメタノール13mLを滴下し、90℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え溶媒を減圧留去し、メタノールで希釈したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/10)にて分離精製し表題化合物のラセミ体1.42gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.82-1.95 (1H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 2.96-3.07 (1

H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 4.80 (1H, brs), 7.32-7.36 (1H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 8.37 (1H, brs), 8.60-8.62 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 193.1 [M+H]<sup>+</sup>

得られたラセミ体 1.42 g は光学活性カラム (ダイセル社製 CHRALCPAK AS カラム、2 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 6/4; 流速 20 mL/min) で光学分割し、先行画分 (保持時間: 4.7 分) から、(7S) - 7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [2, 3-c] アゼピン-9-オン 645 mg を、後画分 (保持時間: 6.3 分) から、同 (7R) - 体 637 mg を得た。(各化合物は後述の製造例 48 に記載した不斉合成によりその絶対配置を決定した。)

先行画分 (7S) 体

保持時間: 6.1 分 (光学活性カラム、ダイセル社製 CHRALCPAK AS カラム、0.46 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 3/2; 流速 1 mL/min)

後画分 (7R) 体

保持時間: 9.1 分 (光学活性カラム、ダイセル社製 CHRALCPAK AS カラム、0.46 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 3/2; 流速 1 mL/min)

4) トルエン-4-スルホン酸 (7S) - 9-オキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-c] アゼピン-7-イルメチルエステル

製造例 6-4 で用いた (7RS, 9SR) - 9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-メタン-1-オール の代わりに上記 3 で得た (7S) - 7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [2, 3-c] アゼピン-9-オン を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例 6-4 と同様な方法で反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.86-1.96 (1H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.71-2.77 (1H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 6.67 (1H, brs), 7.32-7.37 (3H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.77-7.80 (2H, m), 8.64-8.66 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 347.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0288】

製造例 47

(7R) - 7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [2, 3-c] アゼピン-9-オンの製造

1) (4R) - 2, 2-ジメチル-4-ビニルオキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(S) - 3-(tert-ブトキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-4-オキサゾリジンカルボン酸メチルエステルを用い文献 (Synthesis, 1994, 1463-1466) 記載の方法に従って表題化合物 543 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36-1.68 (15H, m), 3.75 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 6.4, 8.8 Hz), 4.20-4.48 (1H, m), 5.07-5.32 (2H, m), 5.72-5.92 (1H, m)

2) 3-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

ナトリウムメトキシド 1.55 g のメタノール 18 mL 溶液に 3-ブromo-2-シアノピリジン 1.01 g を加え、窒素気流下、室温で 1.5 時間攪拌した後 70℃ で 2.5 時



間攪拌した。この反応液を室温まで冷却し 2 N 塩酸 30 mL を加えて室温で 4 時間攪拌した後反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1～4／1）にて分離精製し表題化合物 135 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (3H, s), 7.31 (1H, dd,  $J=4.6, 8.2$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J=1.4, 8.2$  Hz), 8.62 (1H, dd,  $J=1.4, 4.6$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  215.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 3- [2- { (4S) -3-tert-ブトキシカルボニル-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-4-イル} -エチル] -ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 130 mg のテトラヒドロフラン 2.9 mL 溶液に氷冷下 0.5 M 9-ボラビシクロ [3, 3, 1] ノナン-テトラヒドロフラン溶液 2.3 mL を加えて同温で 15 分間攪拌した後室温に昇温して更に 1 時間攪拌した。この反応液に 3 M リン酸カリウム水溶液 0.39 mL、塩化 [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム 42 mg、上記 2 で得た化合物 135 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 5.8 mL 溶液を順次加え、窒素雰囲気下室温で 15 時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて分離精製し表題化合物 173 mg を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29-1.70 (15H, m), 1.79-2.17 (2H, m), 2.78-3.10 (2H, m), 3.63-4.07 (3H, m), 3.99 (3H, s), 7.30-7.44 (1H, m), 7.56-7.77 (1H, m), 8.50-8.62 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  365.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) (7R) -7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-c] アゼピン-9-オン

上記 3 で得た化合物 16 mg に 10% 塩酸-メタノール溶液 1 mL を加え室温で 18 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル 0.22 mL に溶解し、トリエチルアミン 62  $\mu\text{L}$  を加え 80°C で 12 時間加熱攪拌した後室温まで放冷し、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝99／1～19／1）にて分離精製し表題化合物 7.4 mg を白色固体として得た。この化合物は HPLC（ダイセル社製 CHIRALPAK AS カラム、0.46 cm  $\times$  25 cm；0.1% ジエチルアミン、ヘキサン／エタノール＝3／2；流速 1 mL/min）より 98.7% ee であった。

保持時間 9.1 分（光学活性カラム、ダイセル社製 CHIRALCPAK AS カラム、0.46 cm  $\times$  25 cm；0.1% ジエチルアミン、ヘキサン／エタノール＝3／2；流速 1 mL/min）

ESI-MS Found:  $m/z$  192.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0289】

#### 実施例 66

(7S) -7- (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-c] アゼピンの製造

1) (7S) -7- (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-c] アゼピン-9-オン

実施例 11 で用いた (7' R\*) -トルエン-4-スルホン酸-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [1, 3-ジオキソラン-2, 9' (5' H) -シクロヘプタ [b] ピリジン] -7'-イルメチルエステル及びスピロ [8-アザ-ビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン]・塩酸塩の代わりに製造例 46

で得たトルエン-4-スルホン酸(7S)-9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-c]アゼピン-7-イルメチルエステル及び製造例5で得た4-オ-トリルピペリジン・1塩酸塩を用いることとフマル酸塩化を行わないことの他は実施例11と同様の方法により反応を行い、表題化合物181mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-2.06 (7H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.44 (1H, dd,  $J=4.91, 2.7\text{ Hz}$ ), 2.54 (1H, dd,  $J=10.3, 12.7\text{ Hz}$ ), 2.63-2.83 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 6.66 (1H, brs), 7.07-7.16 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=4.5, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, dd,  $J=1.2, 4.5\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  350.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) (7S)-7-(4-オ-トリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-c]アゼピン

窒素雰囲気下、上記1で得た化合物180mgのテトラヒドロフラン2mL溶液に1.0M水素化リチウムアルミニウム-テトラヒドロフラン溶液2mLを加え、室温で30分間攪拌した後、水76 $\mu\text{L}$ 、4M水酸化ナトリウム水溶液76 $\mu\text{L}$ 、水230 $\mu\text{L}$ を加え反応を停止した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過した後、不溶物を酢酸エチルでよく洗浄した。濾液と洗液は合わせて減圧下溶媒を留去した後残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/2)にて分離精製し表題化合物73mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.37 (1H, m), 1.68-1.90 (5H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (1H, dd,  $J=10.3, 12.5\text{ Hz}$ ), 2.65-2.75 (1H, m), 2.82 (1H, ddd,  $J=2.0, 6.8, 14.8\text{ Hz}$ ), 2.87-3.01 (2H, m), 3.05 (1H, tt,  $J=2.9, 10.3\text{ Hz}$ ), 3.09-3.16 (1H, m), 4.06 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.22 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 7.00-7.20 (4H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=1.5, 7.9\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=1.5, 5.1\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  336.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0290】

製造例48

トルエン-4-スルホン酸-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イルメチルエステルの製造

1) 5, 6, 7, 9-テトラヒドロピリド[2, 3-b]アゼピン-8-オン

製造例1-2で得た6, 7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン1.0gのエタノール-水(2:1)45mL溶液に塩化ヒドロキシルアンモニウム0.94g及び酢酸ナトリウム1.1gを順次加え、110 $^{\circ}\text{C}$ にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水に加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し粗生成物として6, 7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン オキシム1.1gを得た。得られた化合物1.0gの塩化メチレン20mL溶液にトリエチルアミン5mL及び塩化メタンスルホン0.5mLを順次加えた。反応液を1時間攪拌した後、水に加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で残渣の高極性の副生成物を除いた。

得られた化合物のエタノール-水(1:2)90mL溶液に酢酸カリウム5.0gを加え、110 $^{\circ}\text{C}$ にて一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、エタノールを減圧下留去し酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）で分離精製し、表題化合物 430mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20-2.32 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.1Hz), 2.81 (2H, t, J=7.0Hz), 7.05 (1H, dd, J=4.9, 7.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.7, 7.5Hz), 8.32 (1H, dd, J=1.7, 4.9Hz), 8.44 (1H, brs)

2) 7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 9-テトラヒドロピリド [2, 3-b] アゼピン-8-オン

上記1の化合物 367mg のテトラヒドロフラン 30mL 溶液に -78℃ にて 2.0M リチウムジイソブチルアミド-テトラヒドロフラン溶液 4.5mL 及びパラホルムアルデヒド 300mg を加え、室温まで徐々に昇温した。室温にて一晩攪拌した後、反応液を水に加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）で分離精製し表題化合物 111mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.10-2.40 (2H, m), 2.55-2.95 (3H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 7.05-7.12 (1H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=5.6Hz), 8.45 (1H, brs)

3) トルエン-4-スルホン酸-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イルメチルエステル

製造例 6-4 で用いた (7RS, 9SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-メタン-1-オール の代わりに上記2で得た化合物を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例 6-4 と同様な方法で反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.94-2.08 (1H, m), 2.35-2.50 (4H, m), 2.65-2.95 (3H, m), 4.10 (1H, dd, J=7.6, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=5.9, 9.9Hz), 7.08 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.6, 7.5Hz), 7.76 (2H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 8.35 (1H, dd, J=1.7, 4.9Hz), 8.92 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 347.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0291】

実施例 67

(7RS)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5, 6, 7, 9-テトラヒドロピリド [2, 3-b] アゼピンの製造

1) (7RS)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5, 6, 7, 9-テトラヒドロピリド [2, 3-b] アゼピン-8-オン

製造例 48 で得たトルエン-4-スルホン酸-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イルメチルエステル 19.7mg の N, N-ジメチルホルムアミド 2mL 溶液に製造例 5 により得られた化合物 15mg を加え、90℃ にて一晩攪拌した。反応液を水に加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝4／1）で分離精製し表題化合物 1.2mg と 7-メチレン-5, 6, 7, 9-テトラヒドロピリド [2, 3-b] アゼピン-8-オン 16.6mg を得た。得られた 7-メチレン-5, 6, 7, 9-テトラヒドロピリド [2, 3-b] アゼピン-8-オン 16.6mg は N, N-ジメチルホルムアミド 2mL に溶解し 4-オトリルピペリジン・1塩酸塩 20mg を加え、90℃ にて 0.5 時間拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝4／1）で分離精製し表題化合物 12.1mg を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55–1.82 (3H, m), 1.92–2.10 (2H, m), 2.12–2.25 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.32–2.54 (2H, m), 2.58–2.77 (3H, m), 2.80–2.98 (5H, m), 7.02–7.21 (4H, m), 7.52–7.58 (1H, m), 7.73–7.80 (1H, m), 8.26–8.32 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  350.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) (7R, S)–7–(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)–5, 6, 7, 9-テトラヒドロピリド [2, 3-b] アゼピン

上記1の化合物10.1mgのテトラヒドロフラン2mL溶液に水素化リチウムアルミニウムを過剰量加え、室温にて22時間攪拌した。反応液を水に加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) で分離精製し表題化合物7.4mgを得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58–1.87 (6H, m), 1.93–2.38 (9H, m), 2.62–3.14 (7H, m), 3.48–3.58 (1H, m), 4.70–4.76 (1H, m), 6.63–6.70 (1H, m), 7.04–7.33 (5H, m), 7.92–7.96 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  336.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0292】

製造例49

トルエン-4-スルホン酸 (7R, 9S)–9-メタンスルホニルアミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステルの製造

1) (7R, 9R)–7–(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)–5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール

製造例7-9で得た(7R, 9S)–7-ヒドロキシメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール850mgのクロロホルム22mL溶液に二酸化マンガン4.25gを加え、窒素雰囲気下室温で6時間攪拌した後、不溶物をセライト濾去した。セライト層は酢酸エチルを用いて洗浄後、濾液と洗液は合わせて減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/2~2/3) にて分離精製し(7R)–7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オン798mgを無色油状物として得た。

得られた化合物798mgをN, N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解し、イミダゾール1.14g及びtert-ブチルジメチルクロロシラン3.07gを加え、室温で7時間攪拌した後、反応液を水で希釈し酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3~3/2) にて分離精製し(7R)–7–(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)–5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オン708mgを無色油状物として得た。

得られた化合物708mgをメタノール12mLに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム178mgを加え同温で30分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温に戻した。反応液は水で希釈し酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1) にて分離精製し表題化合物471mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05–0.05 (6H, m), 0.89–1.02 (1H, m), 0.90 (9H, s), 1.17 (1H, dt,  $J=11.7, 13.3$  Hz), 1.98–2.15 (2H, m), 2.25–2.31 (1H, m), 2.69–2.79 (1H, m), 2.83 (1H, ddd,  $J=1.9, 6.3,$

14.5 Hz), 3.42 (1H, dd,  $J=6.6, 9.8$  Hz), 3.49 (1H, dd,  $J=5.9, 9.8$  Hz), 4.83-4.76 (1H, m), 5.97 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=4.9, 7.4$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=1.4, 7.4$  Hz), 8.39 (1H, dd,  $J=1.4, 4.9$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  308.2 [M+H]<sup>+</sup>

2) (7R, 9S)-9-アジド-7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン

上記1で得た化合物566mgの酢酸エチル9.2mL溶液に氷冷下トリエチルアミン0.77mL、メタンスルホンクロリド0.29mLを加え、同温で40分間攪拌した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド9mLに溶解しアジ化ナトリウム598mgを加え窒素雰囲気下90℃で3時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却し水で希釈して酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=33/1~19/1)にて分離精製し表題化合物421mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.04 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.10-1.23 (1H, m), 1.48-1.57 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 2.16-2.33 (2H, m), 2.70 (1H, ddd,  $J=1.6, 7.2, 14.7$  Hz), 3.12-3.21 (1H, m), 3.45 (2H, dd,  $J=2.0, 5.9$  Hz), 5.10 (1H, dd,  $J=1.9, 6.8$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=4.9, 7.5$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=1.5, 7.5$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J=1.5, 4.9$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  333.3 [M+H]<sup>+</sup>

3) N-[(7R, 9S)-7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル]メタンスルホンアミド

上記2で得た化合物421mgの酢酸エチル6.4mL溶液に10%パラジウム-炭素触媒400mgを加え水素雰囲気下、室温常圧で2時間攪拌した後、反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した。セライト層は酢酸エチル及びメタノールを用いて洗い、濾液と洗液を合わせて減圧下溶媒を留去することにより粗(7R, 9S)-7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イルアミン303mgを得た。得られた化合物50mgを酢酸エチル1.0mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン69 $\mu$ L、メタンスルホンクロリド25 $\mu$ Lを順次加え同温で1時間攪拌した。反応液は水で希釈して酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=65/35)にて分離精製し表題化合物50mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.64-1.86 (4H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.72 (1H, td,  $J=5.5, 15.7$  Hz), 2.86 (3H, s), 2.93-3.05 (1H, m), 3.64 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 4.83-4.92 (1H, m), 6.61 (1H, brs), 7.16 (1H, dd,  $J=4.9, 7.4$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=4.9$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  385.2 [M+H]<sup>+</sup>

4) N-[(7R, 9S)-7-ヒドロキシメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル]メタンスルホンアミド

上記3で得た化合物50mgに1.0Mテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液0.65mLを加えて溶解し、室温で4時間攪拌した後、減圧下溶媒を留

去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／4～酢酸エチル）にて分離精製し表題化合物 33 mg を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62–1.88 (3H, m), 1.93–2.05 (1H, m), 2.34 (1H, ddd,  $J=3.1, 5.5, 14.1$  Hz), 2.69 (1H, ddd,  $J=3.9, 6.2, 15.2$  Hz), 2.93–3.03 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.70 (1H, dd,  $J=6.2, 11.3$  Hz), 3.96 (1H, dd,  $J=8.6, 11.3$  Hz), 4.90 (1H, ddd,  $J=3.0, 4.8, 10.6$  Hz), 6.94 (1H, brs), 7.16 (1H, dd,  $J=5.1, 7.5$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=1.5, 7.5$  Hz), 8.35 (1H, dd,  $J=1.5, 5.1$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  385.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5) トルエン-4-スルホン酸 (7R, 9S) -9-メタンスルホニルアミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル  
製造例 6-4 で用いた (7RS, 9SR) -9- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-メタン-1-オールに上記 4 で得た化合物を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例 6-4 と同様な方法で反応を行い、表題化合物 39 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71–1.97 (4H, m), 2.08 (1H, ddd,  $J=4.7, 8.2, 14.0$  Hz), 2.47 (3H, s), 2.74 (1H, td,  $J=5.7, 15.2$  Hz), 2.87 (3H, s), 2.90–3.00 (1H, m), 4.01 (1H, dd,  $J=5.9, 10.0$  Hz), 4.10 (1H, dd,  $J=7.4, 10.0$  Hz), 4.75–4.82 (1H, m), 6.65 (1H, brs), 7.19 (1H, dd,  $J=4.9, 7.5$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=1.6, 7.5$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J=1.6, 4.9$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  347.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0293】

実施例 68

N- { (7R, 9S) -7- [ (3S\*, 4S\*) -4- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-イル } メタンスルホンアミド・1L-酒石酸塩の製造

実施例 11 で用いた (7' R\*) -トルエン-4-スルホン酸-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [1, 3-ジオキソラン-2, 9' (5' H) -シクロヘプタ [b] ピリジン] -7'-イルメチルエステル及びスピロ [8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター-3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン]・1塩酸塩の代わりに製造例 49 で得た化合物及び製造例 26 で得た (3S\*, 4S\*) -4- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オールを用いることとフマル酸の代わりに L-酒石酸を用いることの他は実施例 11 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 23 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.25–1.46 (2H, m), 1.65–1.78 (2H, m), 1.89–2.06 (2H, m), 2.21–2.51 (4H, m), 2.65–2.76 (2H, m), 2.87–2.95 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.05–3.18 (2H, m), 3.22–3.41 (2H, m), 4.03–4.11 (1H, m), 4.42 (2H, s), 7.10 (1H, td,  $J=2.5, 8.6$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=2.5, 8.6$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=4.9, 7.6$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J=6.2, 8.6$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.33 (1H, dd,  $J=1.2, 4.9$  Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  482.1 [M+H]<sup>+</sup>

【産業上の利用可能性】

【0294】

本発明の化合物は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害、アルツハイマー病に代表される学習記憶力低下、痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬若しくは感情調節薬；尿崩症治療薬若しくは予防薬；多尿症治療薬若しくは予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

【0295】

なかでも、本発明の化合物は、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬として特に有用である。

特許出願人 萬有製薬株式会社

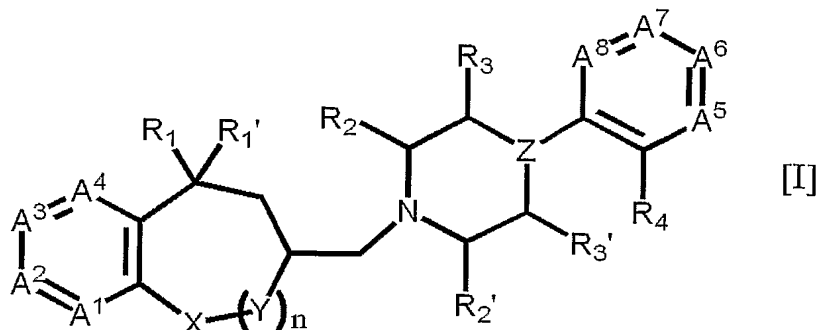
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 医薬品として有用な、ノシセプチン受容体の拮抗作用を有するシクロアルカノピリジン誘導体を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式 [I]

## 【化 1】



[式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 、 $A^6$ 、 $A^7$  及び  $A^8$  は、各々独立して、 $-CH-$ 、 $-N-$ 等を表し、 $R_1$  及び  $R_{1'}$  は、水素原子、 $C_1 - 6$  アルキル基等を表し、 $R_2$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_3$ 、 $R_{3'}$  及び  $R_4$  は、水素原子、 $C_1 - 6$  アルキル基等を表し、 $X$ は、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 等を表し、 $Y$ は、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 等を表し、 $Z$ は、 $-CH-$ 、 $-N-$ 等を表し、 $n$ は、0 又は 1 の整数を表す。] で表される化合物を代表とするシクロアルカノピリジン誘導体を提供する。この化合物は、ノシセプチン受容体拮抗剤として作用し、ノシセプチン受容体が関与する疾病の予防、治療に使用可能である。



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 6 2 4 0 5
受付番号	5 0 4 0 0 3 6 8 8 5 8
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0 0 9 0
作成日	平成 1 6 年 3 月 8 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 3月 5日

特願 2 0 0 4 - 0 6 2 4 0 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 5 0 7 2 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

氏 名

萬有製菓株式会社